

ALKALOIDANALYSEN VON
VIER TABERNAEMONTANA—ARTEN

Isolierung, Strukturaufklärung und Untersuchungen
zur Spektroskopie und Chemie
von 32 Indolalkaloiden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Bernhard Raffelsberger
aus Hauzenberg

1978

**ALKALOIDANALYSEN VON
VIER TABERNAEMONTANA-ARTEN**

**Isolierung, Strukturaufklärung und Untersuchungen
zur Spektroskopie und Chemie
von 32 Indolalkaloiden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.**



**vorgelegt von
Bernhard Raffelsberger
aus Hauzenberg**

1978

Dekan: Professor Dr. H. Rimpler
Leiter der Arbeit: Professor Dr. H. Achenbach
Referent: Professor Dr. H. Achenbach
Korreferent: Prof. Dr. Ch. Rüchardt

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses:

21. 12. 78



Herrn Professor Dr. H. Achenbach,
dem Leiter dieser Arbeit, danke ich
für seine Unterstützung, seine viel-
seitigen Anregungen und sein stetes
Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung.....	1
1.1. Allgemeine Vorbemerkung.....	1
1.2. Botanische Aspekte.....	2
1.3. Chemotaxonomische Aspekte.....	2
1.4. Pharmakologische Aspekte.....	12
1.5. Methoden der Isolierung und Reinigung von Alkaloiden.....	13
1.6. Methoden der Strukturaufklärung von Alkaloiden	15
1.7. Thema und Ziele der Arbeit.....	18
2. Allgemeiner Teil.....	19
2.1. <u>Tabernaemontana glandulosa</u> - Isolierung des Rohbasengemisches.....	19
2.2. Auftrennung des Rohbasengemisches.....	20
2.3. Beschreibung der isolierten Alkaloide.....	21
2.3.1. Zwei neue Alkaloide vom Picralin-Typ.....	21
2.3.1.1. Strukturaufklärung von 10,12-Dimethoxy-picrinin (<u>9b</u>).....	21
2.3.1.1.1. Spektroskopische Untersuchungen (UV, IR, MS, ¹ H-NMR).....	21
2.3.1.1.2. ¹³ C-NMR-spektroskopische Untersuchung.....	26
2.3.1.1.3. Synthese von 2,3-Dihydro-4,6-dimethoxyindol (<u>10a</u>) und 2,3-Dihydro-5,7-dimethoxyindol (<u>10b</u>).....	29
2.3.1.1.4. Spektroskopische Untersuchung von <u>10a</u> und <u>10b</u> .	31
2.3.1.1.5. Absolute Konfiguration von 10,12-Dimethoxy-picrinin (<u>9b</u>).....	32
2.3.1.2. Strukturaufklärung von 10-Methoxypicrinin (<u>24</u>)	36
2.3.1.3. Vorkommen von Picralin-Alkaloiden.....	40
2.3.1.4. MS-Fragmentierung von Picralin-Alkaloiden....	41
2.3.2. Alkaloide vom 2-Acy lindol-Typ.....	44
2.3.2.1. Vobasin (<u>26</u>).....	44
2.3.2.2. Vincadiffin (<u>29</u>).....	45
2.3.2.2.1. UV-, IR- und ¹ H-NMR-spektroskopische Untersuchung.....	45
2.3.2.2.2. ¹³ C-NMR-spektroskopische Untersuchung.....	48
2.3.2.2.3. MS-Zerfall von Vincadiffin (<u>50</u>).....	50

2.3.2.2.4.	Retro-Aldol-Spaltung von Vincadiffrin (<u>29</u>).....	56
2.3.2.2.5.	Absolute Konfiguration von 2-Acylindol-Alkaloiden.....	56
2.3.2.2.6.	Vorkommen von Alkaloiden vom 2-Acylindol-Typ..	57
2.3.2.	Ein neues Alkaloid vom Strychnos-Typ	
	Strukturaufklärung von 10-Methoxyakuamycin (<u>36b</u>).....	58
2.3.4.	Alkaloide vom Pleiocarpamin-Typ.....	63
2.3.4.1.	Pleiocarpamin (<u>37</u>).....	63
2.3.4.2.	Fluorocarpamin (<u>38</u>).....	65
2.3.4.3.	Vorkommen von Alkaloiden des Pleiocarpamin-Typs	67
2.3.5.	Ein Alkaloid vom Apparicin-Typ	
	Apparicin (<u>41</u>).....	68
2.3.6.	Alkaloide vom Quebrachamin-Typ	
2.3.6.1.	Conoflorin (<u>44</u>).....	70
2.3.6.2.	Ein neues Alkaloid vom Quebrachamin-Typ	
	20-Hydroxyconoflorin (<u>46</u>).....	74
2.3.6.3.	Vorkommen von Alkaloiden des Quebrachamin-Typs	76
2.3.7.	Iboga-Alkaloide.....	76
2.3.7.1.	Ibogamin (<u>47</u>).....	76
2.3.7.2.	Ibogain (<u>48</u>).....	79
2.3.7.3.	Coronaridin (<u>50</u>).....	80
2.3.7.4.	Voacangin (<u>51</u>).....	82
2.3.7.5.	Ein neues Alkaloid vom Ibogamin-Typ.....	84
2.3.7.5.1.	Strukturaufklärung von 19-Hydroxycoronaridin (<u>53</u>).....	84
2.3.7.5.2.	Thermolyse von 19-Hydroxycoronaridin (<u>53</u>).....	91
2.3.7.5.3.	Bildung von Bisindol-Alkaloiden im Zuge der massenspektrometrischen Messung von 19-Hydroxyibogamin-Alkaloiden.....	95
2.3.7.5.4.	Vorkommen von 19-Hydroxyibogamin-Alkaloiden...	97
2.3.7.6.	Ein neues Alkaloid vom Ibogamin-Typ aus <u>Tabernaemontana glandulosa</u>	98
	Strukturaufklärung von 19-Ethoxycoronaridin (<u>63</u>).....	99
2.3.7.7.	Vorkommen von Iboga-Alkaloiden.....	107
2.3.8.	Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) von Indolalkaloiden.....	107

	Seite
2.4. Alkaloide aus <u>Tabernaemontana quadrangularis</u> ..	110
2.4.1. Isolierung und Vortrennung der Basen.....	110
2.4.2. Beschreibung der isolierten Alkaloide.....	111
2.4.2.1. Identifizierung bereits früher in dieser Arbeit beschriebener Alkaloide.....	111
2.4.2.2. Hydroxyindolenincoronaridin (<u>73</u>).....	112
2.4.2.3. Hydroxyindoleninvoacangin (<u>74</u>).....	114
2.4.2.4. Absolute Konfiguration der Hydroxyindolenine..	115
2.4.2.5. Coronaridinpseudoindoxyl (<u>77</u>).....	116
2.4.2.6. Voacanginlactam (<u>78</u>).....	119
2.4.2.7. Coronaridinlactam (<u>79</u>).....	120
2.4.2.8. Heyneanin (<u>80a</u>) und epi-Heyneanin (<u>80b</u>).....	122
2.4.2.9. Ein neues Alkaloid vom Ibogamin-Typ.....	126
Strukturaufklärung von 20(R)-Hydroxyibogamin (<u>82</u>).....	126
2.4.2.10. Ibogaminpseudoindoxyl (<u>83</u>).....	129
2.4.2.11. Ein neues Alkaloid vom Ibogaminpseudoindoxyl-Typ.....	130
Strukturaufklärung von 20(R)-Hydroxyibogaminpseudoindoxyl (<u>84</u>).....	130
2.5. Alkaloide aus <u>Tabernaemontana olivaceae</u>	132
2.5.1. Isolierung und Auftrennung der Alkaloide.....	132
2.5.2. Beschreibung der isolierten Alkaloide.....	133
2.5.2.1. Iboga-Alkaloide.....	133
2.5.2.1.1. Bereits in dieser Arbeit beschriebene Basen...	133
2.5.2.1.2. Voalutein (<u>76</u>).....	133
2.5.2.1.3. 20(S)-Hydroxyvoacangin (<u>85</u>).....	135
2.5.2.2. Ein Alkaloid vom Sarpagin-Typ.....	137
Akuammidin (<u>88b</u>).....	139
2.5.2.3. Ein neues Alkaloid vom Aspidospermatin-Typ....	141
Strukturaufklärung von Condyllocarpin-N _b -oxid (<u>94</u>).....	141
2.5.2.4. Eine neuartige Umlagerung bei der Reduktion von Condyllocarpin (<u>91</u>).....	150
2.6. Alkaloide aus <u>Tabernaemontana flavicans</u>	152
2.6.1. Isolierung und Auftrennung der Basen.....	152
2.6.2. Beschreibung der isolierten Alkaloide.....	152

	Seite
2.6.2.1. Ibophyllidin (<u>106</u>).....	152
2.6.2.2. Ein neues Alkaloid vom Ibophyllidin-Typ.....	159
Strukturaufklärung von Ibophyllidin-N _b - oxid (<u>107</u>).....	159
3. Ergebnisse und Diskussion.....	161
4. Experimenteller Teil.....	185
4.1. Geräte und Methoden.....	185
4.2. <u>Tabernaemontana glandulosa</u>	188
4.2.1. Isolierung der Rohbasen.....	188
4.2.2. Vortrennung der Rohbasen.....	188
4.2.3. Auftrennung der Fraktion A _s ²	189
4.2.4. Auftrennung der Fraktion B _s ²	189
4.2.5. Isolierung von Alkaloiden aus C _s ² - C _s ⁵ (10-Methoxyakuammicin (<u>30b</u>), Pleicarpamin (<u>37</u>), Vobasin (<u>26</u>), 19-Hydroxycoronaridin (<u>53</u>), Ap- paricin (<u>41</u>)).....	189
4.2.6. Isolierung von Alkaloiden aus Fraktion B _s ³ (10,12-Dimethoxypicrinin (<u>9b</u>), 10-Methoxy- picrinin (<u>24</u>), Fluorocarpamin (<u>38</u>)).....	196
4.2.7. Isolierung von Alkaloiden aus Fraktion B _s ⁴ (Vincadiffin (<u>29</u>)).....	201
4.2.8. Isolierung von Alkaloiden aus Fraktion A _s ³ (Ibogain (<u>48</u>), Ibogamin (<u>47</u>), Coronaridin (<u>50</u>), Voacangin (<u>51</u>)).....	202
4.2.9. Alkaloide aus den Blättern von <u>I.glandulosa</u> (Conoflorin (<u>44</u>), 20-Hydroxyconoflorin (<u>46</u>))..	205
4.2.10. Alkaloide aus der zweiten Lieferung von <u>I.glandulosa</u> (19-Ethoxycoronaridin (<u>63</u>)).....	206
4.2.11. HPLC-Trennung von Indolalkaloiden.....	208
4.3. <u>Tabernaemontana quadrangularis</u>	209
4.3.1. Isolierung der Rohbasen.....	209
4.3.2. Vortrennung der Rohbasen.....	209

4.3.3.	Auftrennung der Fraktion A ² (Ibogaminpseudoin- doxyl (<u>83</u>), 2O(R)-Hydroxyibogaminpseudoin- doxyl (<u>84</u>), Hydroxyindoleninvoacangin (<u>74</u>), Hydroxyindolenincoronaridin (<u>73</u>), Coronari- dinlactam (<u>79</u>), Voacanginlactam (<u>78</u>), Hey- neanin (<u>80a</u>), epi-Heyneanin (<u>80b</u>), Coronari- dinpseudoindoxyl (<u>77</u>)).....	209
4.3.4.	Auftrennung der Fraktion A ³ (2O(R)-Hydroxy- ibogamin (<u>82</u>)).....	216
4.3.5.	Fraktion A ⁴	218
4.4.	<u>Tabernaemontana</u> <u>olivaceae</u>	218
4.4.1.	Isolierung der Rohbasen.....	218
4.4.2.	Vortrennung der Rohbasen.....	218
4.4.3.	Auftrennung der Fraktion A ² (2O(S)-Hydroxy- voacangin (<u>85</u>), Akuammidin (<u>88b</u>), Voalu- tein (<u>76</u>), Condyllocarpin-N _b -oxid (<u>94</u>)).....	218
4.4.4.	Auftrennung der Fraktion A ³	224
4.5.	<u>Tabernaemontana</u> <u>flavicans</u>	225
4.5.1.	Isolierung der Rohbasen.....	225
4.5.2.	Vortrennung der Rohbasen über OR-PVA 500....	225
4.5.3.	Auftrennung der Fraktion A ² (Ibophyllidin (<u>106</u>), Ibophyllidin-N _b -oxid(<u>107</u>))	225
5.	Zusammenfassung.....	228
6.	Literaturverzeichnis.....	232

Verwendete Abkürzungen

absol.	absolute
Ac	Acetyl
CD	Circulardichroismus
DC	Dünnschichtchromatogramm, Dünnschichtchromatographie, dünn- schichtchromatographisch
GC	Gaschromatogramm, Gaschromatographie, gaschromato- graphisch
HPLC	Hochdruckflüssigchromatogramm, Hochdruckflüssig- chromatogramm, hochdruckflüssigchromatographisch
indol.	indolisch
Konf.	Konfiguration
LAH	Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4)
ME	Masseneinheit
MG	Molekulargewicht
MS	Massenspektrum, Massenspektrometrie, massenspektro- metrisch
präp.	präparativ
relat.	relativ
SC	Säulenchromatographie, säulenchromatographisch
T.	<u>Tabernaemontana</u>
T_D	Durchbruchstemperatur (GC)
t_R	Retentionszeit (GC, HPLC)
Zers.	Zersetzung

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Vorbemerkung

Eine wichtige Aufgabe der Naturstoffchemie ist die Suche nach neuen Verbindungen mit biologischer Aktivität (z.B. Zytostatika, Antibiotika). Ein Weg, diese Suche möglichst effektiv zu gestalten, besteht darin, daß man Stoffwechselproduktgemische von Mikroorganismen sowie Rohextrakte von Pflanzen zunächst pharmakologischen Screeningmethoden unterwirft¹⁾. Zeigen die durchgeführten Tests positive Ergebnisse, dann werden die für die Wirkungen verantwortlichen Substanzen isoliert und ihre Strukturen aufgeklärt.

Auf diese Weise wurden in den letzten Jahren neue pharmakologisch interessante Metaboliten von Mikroorganismen, wie z.B. Daunomycin²⁾ und die Cytochalasane³⁾, gefunden. Aber auch die Untersuchung pflanzlicher Inhaltsstoffe lieferte in jüngster Zeit zahlreiche neuartige Wirkstoffe; als Beispiele seien Maytansin⁴⁾ und Vinblastin⁵⁾ genannt.

Um die Suche nach potentiellen Pflanzenwirkstoffen rationell und gezielt durchzuführen, untersucht man bevorzugt Pflanzen, a) denen aufgrund von Informationen aus der Volksmedizin pharmakologische Wirkungen zugeschrieben werden und b) die einer Familie angehören, aus der bereits wirkstoffhaltige Spezies bekannt sind⁶⁾.

Großes Interesse als biologisch aktive Verbindungen genießen schon seit langem die Alkaloide (z.B. Chinin, Morphin). Pflanzenfamilien mit alkaloidhaltigen Arten, wie z.B. die Apocynaceen, wurden und werden daher besonders intensiv erforscht.

1.2. Botanische Aspekte

Die Apocynaceen bilden eine große, ca. 200 Gattungen mit über 2000 Arten umfassende Pflanzenfamilie. Ihr Hauptverbreitungsgebiet sind die Tropen und Subtropen der alten Alten und Neuen Welt^{7a)}. Neben holzigen, seltener krautigen Pflanzen findet man Lianen und auch sukkulente Vertreter^{7b)}.

Diese morphologische Vielfalt führte zu beträchtlichen Schwierigkeiten bei der botanischen Gliederung der Familie. Heute werden die Apocynaceen nach PICHON⁸⁾ aufgrund systematischer Merkmale in drei Subfamilien unterteilt: in die Plumerioideae, Cerberoideae und Echitoideae.

Zu den Plumerioideae rechnet man sieben Tribus (s.Tab.1). Der Tribus Tabernaemontaneae wird in 24 Gattungen gegliedert. Die artenreichste Gattung mit über 140 Vertetern stellt Tabernaemontana dar⁷⁻¹¹⁾.

Tribus	Gattungen
Carisseae	23
Chilocarpeae	1
Ambelanieae	5
Tabernaemontaneae	24
Alstonieae	26
Rauvolfieae	14
Allamandaeae	1

Tab.1 Tribus der Plumerioideae⁹⁾

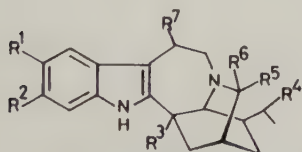
1.3. Chemotaxonomische Aspekte

Die Unterteilung der Apocynaceen in drei Subfamilien konnte durch die intensive phytochemische Analyse zahlreicher Pflanzen auch chemotaxonomisch begründet werden: In den Cerberoideae kommen in erster Linie Monoterpenbasen vor, aus den Echitoideae wurden Aminosterine und aus den Plumerioideae hauptsächlich Indolalkaloide isoliert¹⁰⁾.

Darüberhinaus gestattet die chemotaxonomische Untersuchung der Plumerioideae eine genauere Einordnung in den botanisch mitunter nur schwierig festzulegenden Tribus, da die vorkommenden Alkaloid-Typen für die verschiedenen Tribus sehr charakteristisch sind⁹⁾.

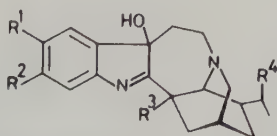
Der am besten erforschte Tribus ist Alstonieae, aus dessen Genera vorwiegend Aspidospermidin-Basen isoliert wurden⁹⁾.

Für den Tribus Tabernaemontaneae sind Alkaloide vom Ibogamin-Typ (I) charakteristisch. Dementsprechend wurden in Pflanzen

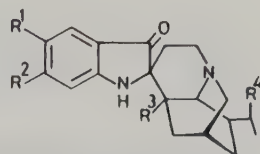


der Gattung Tabernaemontana in erster Linie Basen vom Typ I nachgewiesen.

Neben Ibogamin-Alkaloiden werden auch häufig Oxidationsprodukte von I, wie Hydroxyindolenine (II) und Pseudoindoxyle (III), gefunden. Da diese schon unter sehr milden oxidativen Bedingungen aus Basen des Typs I entstehen können, ist die Frage nach artefacieller Bildung von Alkaloiden des Typs II und III im Zuge der Aufarbeitung nicht unumstritten¹²⁾.

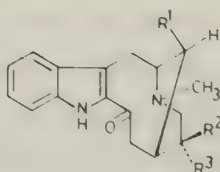


II (Hydroxyindolenin-
ibogamin-Typ)

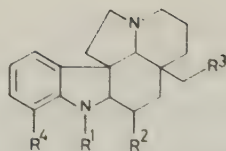


III (Ibogaminpseudo-
indoxyl-Typ)

Ein weiterer in Tabernaemontana-Arten verbreiteter Alkaloid-Typ sind die 2-Acylindolalkaloide (IV).



IV (2-Acylindol-Typ)

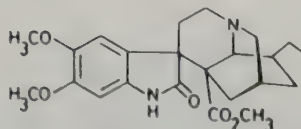


V (Aspidospermidin-Typ)

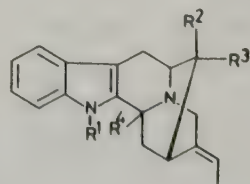
Wesentlich seltener werden Alkaloide vom Aspidospermidin-Typ (V) gefunden. Im allgemeinen treten sie nur als Nebenalkaloide auf.

Das aufgrund einer genauen phytochemischen Analyse von Tabernaemontana amygdalifolia gefundene starke Auftreten von Aspidospermidin-Basen als Hauptalkaloide führte dazu, für diese Pflanze eine neue botanische Einordnung vorzuschlagen^{13,14}.

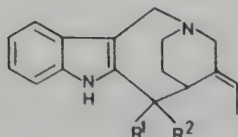
Neben den oben genannten Alkaloid-Typen wurden noch zahlreiche andere (VI-XV) in Tabernaemontana-Spezies nachgewiesen. Treten nur Basen des Typs VI-XV als Hauptkomponenten auf, so muß aus chemotaxonomischer Sicht die botanische Einordnung der Pflanze angezweifelt werden.



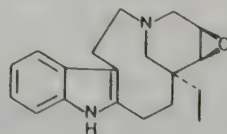
VI (Ibogaminoxindol-Typ)



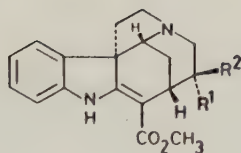
VII (Sarpagin-Typ)



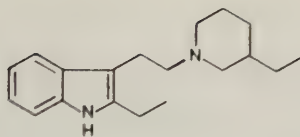
VIII (Apparicin-Typ)



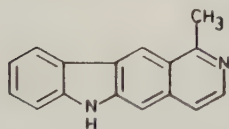
IX (Quebrachamin-Typ)



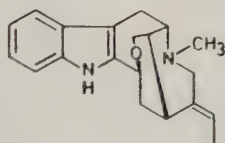
X (Akuammicin-Typ)



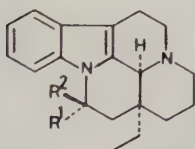
XI (subst. Indol-Typ)



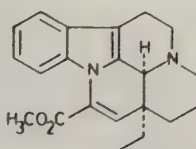
XII (Olivacin-Typ)



XIII (Taberpsychin-Typ)



XIV (Vincamin-Typ)



XV (Apovincamin-Typ)

relative Konfiguration: I-III, V, VIII, IX

absolute Konfiguration: IV, VI, VII, IX, X, XII-XV

In der nachstehenden Tabelle 2 sind die bisher chemisch untersuchten Tabernaemontana-Arten mit den daraus isolierten Hauptalkaloiden verzeichnet.

Die phytochemischen Untersuchungen von Tabernaemontana accedens, T. amygdalifolia und T. fuchsiaeefolia wurden in unserem Arbeitskreis durchgeführt^{13-15, 17-19}). Sie stellen die bislang umfassendsten Analysen der basischen Inhaltsstoffe von Tabernaemontana-Arten dar, da auch auf die Erfassung von Nebenalkaloiden besonderer Wert gelegt wurde.

Tab.2 Alkaloide aus Tabernaemontana-Arten

Pflanze	Pflanzen- teil	Alkaloid	Struktur	Lit.
T.accedens	Wurzel	Accedin	VIIId	15)
		Affinisin	VIIa	
		Vobasin	IVc	
		Coronaridin	If	
		Heyneanin	Ig	
		Voacamin	Ip	
		Olivacin	XII	
T.alba		Coronaridin	If	16)
		Tabersonin	Va	
T.amygdalifolia	Wurzel	O-Demethylpalosin	Vg	13)
		Homo-cylindrocarpidin	Vh	17)
		10-Oxo-cylindrocarpidin	Vm	18)
		Cylindrocarpidin	Vi	19)
		Coronaridin	If	
		Voacangin	Ih	14)
		O-Demthylaspido-spermin	Vk	
		Akuammidin	VIIc	
		Hydroxyindolenin-voacangin	IIb	19)
		Limaspermin	VI	14)
		Vallesamin	VIIIa	
T.armeniaca		Apodin		20)
T.australis MUELL.ARG.	Stengel	Voacamin	Ip	21)
		Voacangin	Ih	
T.brachyantha	Rinde	Normacusin B	VIIc	22)
		Taberpsychin	XIII	
		Voacarin	Iq	
T.chippi	Blätter	Conoflorin	IX	23)
T.contorta STAPP	Rinde	Coronaridin	If	24)
		Conopharyngin	In	
		Ibogain	Ib	
		Voacristin	Ik	
T.coronaria BR.	Stengel	Coronaridin		25)
		Coronaridin	If	21)
		Dregamin	IVe	
		Tabernaemontanin	IVd	26)
		Voacristin	Ik	
T.crassa	oberird. Teile	Crassanin	VI	27)
		Conopharyngin	In	
		Hydroxyconopharyngin	Io	

Tab.2 Fortsetzung von S.6

Pflanze	Pflanzen- teil	Alkaloid	Struktur	Lit.
<i>T.cumminsi</i>	Blätter	subst.Indol (-)-Apparicin Jollyanin	XI VIIIb IIc	28) 29) 30)
<i>T.divaricata</i>	Blätter	Coronaridin Lochnericin Tabernaemontanin Voacangin Voaphyllin	If Vf IVd Ih IX	31)
<i>T.eglandulosa</i> STAPF	Rinde	Conopharyngin Coronaridin Voacangin Eglandin Eglandulosin Isovoacangin 19-Hydroxyisovoacangin Voacamin Vobasin	In If Ih Ir Is Ii It Ip IVc	24) 32) 33)
<i>T.elegans</i>	Rinde	Dregamin Tabernaemontanin Conoduramin TabernaeelegantinA TabernaeelegantinA Tabernaeelegantinidin	IVe IVd 	34) 35)
<i>T.fuchsiaefolia</i>	Rinde	Affinisin Voachalotin Conopharyngin Coronaridin Voacamin Voacangin Vobasin	VIIa VIIb In If Ip Ih IVc	36) 19)
<i>T.heyneana</i> WALL.	Samen Wurzel Rinde	Coronaridin Coronaridin Heyneanin	If If Ig	37) 38) 39)
<i>T.holstii</i> K.SCHUM.	Stengel	Tubotaiwin-N _b -oxid		40)
<i>T.johnstonii</i>	Rinde	Tabernamin		41)
<i>T.laurifolia</i>	Rinde	Coronaridin Ibogamin Iboxygain Isovoacristin Tabernanthin Isoiboxygain	If Ia Id Im Ic Ie	42)

Tab.2 Fortsetzung von S.7

Pflanze	Pflanzen- teil	Alkaloid	Struktur	Lit.
T.modesta BAK.		Ibogamin Tabernaemontanin	Ia IVd	43)
T.mucronata	Rinde	Coronaridin Tabernaemontanin	If IVd	44)
T.oppositiofo- lia URB.	Wurzel	Coronaridin Ibogamin Voacangin Voacamin	If Ia Ih Ip	45) 24)
T.pachasyphon var.cumminsii	Blätter	Conopharyngin Conopharyngin- pseudoindoxyl 2O-Hydroxycono- pharyngin	In	46) 47)
T.pachasyphon	Rinde	Affinin Conopharyngin Coronaridin Voacangin	IVa In If Ih	48) 24)
	Samen	Pachysiphin Voacangin Vincadiffin	Vd Ih Vb	48)
T.pandacaqui POIR.	Blätter	Coronaridin 2O-epi-(+)-Loch- neridin Tabernaemontanin Ervafolin Ervafolidin Isoervafolidin	If X IVd	49) 50) 51)
T.penduliflora K.SCHUM.	Rinde	Conopharyngin Coronaridin Voacangin	In If Ih	24)
T.psychotri- folia H.B.K.	Wurzel	Olivacin Voacamin Voacangin Coronaridin	XII Ip Ih If	21)
	Rinde	Taberpsychin 16-epi-Vobasinsäure Affinin	XIII IVb IVa	
T.riedelii	Blätter	(+)-8-Oxo-minovin- cin Vincadiformin (+)-Minovincin	Ve Vb Vc	52)
T.rigida	Rinde	Apovincamin (+)-Vincamin (-)-14-epi-Vincamin	XV XIVb XIVa	52)
T.rupicola BENTH.	Blätter	Rupicolin Montanin	IIIa IIIb	53)

Tab.2 Fortsetzung von S.8

Pflanze	Pflanzen- teil	Alkaloid	Struktur	Lit.
T.sphaerocarpa	Rinde Blätter	Dregamin Tabernaemontanin	IVe IVd	54)
T.undulata	Samen	Coronaridin Voaphyllin	If IX	55)
T.wallichiana	Rinde	Voacangin Coronaridin Voacristin Isovoacangin	Ih If Ik Ii	56)

Anhang zu Tabelle 2: Angaben zur Struktur der Alkaloide
Alkaloid-Typ I (Formel S.3)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	sonst.
Ia Ibogamin	H	H	H	H	-
Ib Ibogain	OCH ₃	H	H	H	-
Ic Tabernanthin	H	OCH ₃	H	H	-
Id Iboxygain	OCH ₃	H	H	OH	-
Ie Isoiboxygain	H	OCH ₃	H	OH	-
If Coronaridin	H	H	CO ₂ CH ₃	H	-
Ig Heyneanin	H	H	CO ₂ CH ₃	H	-
Ih Voacangin	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	H	-
Ii Isovoacangin	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	-
Ik Voacristin	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	OH	-
Il 20-epi-Voacristin	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	OH	-
Im Isovoacristin	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	OH	-
In Conopharyngin	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	-
Io 20-Hydroxyconopharyngin	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	OH	-
Ip Voacamin	OCH ₃	IVc	CO ₂ CH ₃	H	-
Iq Voacarin	OCH ₃	IVc	CO ₂ CH ₃	OH	-
Ir Eglandin	H	H	CO ₂ CH ₃	H	R ⁶ -R ⁷ -O-
Is Eglandulosin	H	H	CO ₂ CH ₃	H	R ⁵ , R ⁶ =O; R ⁷ =OH
It 19-Hydroxyisovoacangin	H	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	R ⁵ oder R ⁶ = OH
Iu Conodurin	IVc	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	-

Alkaloid-Typ II (Formel S.3)

		R ¹	R ²	R ³	R ⁴
IIa	Hydroxyindolenin-iboxygamin	OCH ₃	H	H	OH
IIb	Hydroxyindolenin-voacongin	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	H
IIc	Jollyanin	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H

Alkaloid-Typ III (Formel S.3)

		R ¹	R ²	R ³	R ⁴
IIIa	Rupicolin	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	H
IIIb	Montanin	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	OH
IIIc	Conopharyngin-pseudoindoxyl	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H

Alkaloid-Typ IV (Formel S.4)

IVa	Affinin	R ¹ =CH ₂ OH; R ² -R ³ =CHCH ₃			
IVb	16-epi-Vobasinsäure	R ¹ =CO ₂ H; R ² -R ³ =CHCH ₃			
IVc	Vobasin	R ¹ =CO ₂ CH ₃ ; R ² -R ³ =CHCH ₃			
IVd	Tabernaemontanin	R ¹ =CO ₂ CH ₃ ; R ² =C ₂ H ₅ ; R ³ =H			
Ive	Dregamin	R ¹ =CO ₂ CH ₃ ; R ² =H; R ³ =C ₂ H ₅			

Alkaloid-Typ V (Formel S.4)

(Va-f: R²=CO₂CH₃; Vg-m: R²=H)

		R ¹	R ³	R ⁴	sonst.
Va	Tabersonin	H	CH ₃	OH	Δ ^{6,7} ; Δ ^{2,3}
Vb	(+)-Vincadifformin	H	CH ₃	H	Δ ^{2,3}
Vc	(+)-Minovincin	H	CH ₃	H	C(20)=O; Δ ^{2,3}
Vd	Pachysiphin	H	CH ₃	H	 ; Δ ^{2,3}
Ve	(+)-8-Oxo-minovincin	H	CH ₃	H	C(20)=O; Δ ^{2,3} C(8)=O
Vf	Lochnericin	H	CH ₃	H	 ; Δ ^{2,3}
Vg	O-Demethylpalosin	CO C ₂ H ₅	CH ₃	OH	
Vh	Homocylindrocarpidin	COC ₂ H ₅	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	
Vi	Cylindrocarpidin	COCH ₃	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	
Vk	O-Demethylaspidospermin	COCH ₃	CH ₃	OH	
Vl	Limaspermin	COC ₂ H ₅	CH ₂ OH	OH	
Vm	10-Oxo-cylindrocarpidin	COCH ₃	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	C(10)=O

Alkaloid-Typ VII (Formel S.4)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
VIIa Affinisin	CH ₃	H	CH ₂ OH	H
VIIb Voachalotin	CH ₃	CH ₂ OH	CO ₂ CH ₃	H
VIIc Akuammidin	H	CO ₂ CH ₃	CH ₂ OH	H
VIIId Accedin	CH ₃	H	CH ₂ OH	OH

Alkaloid-Typ VIII (Formel S.4)

VIIIa Vallesamin	R ¹ = CO ₂ CH ₃ ; R ² = CH ₂ OH
VIIIb Apparicin	R ¹ , R ² = CH ₂

Alkaloid-Typ XIV (Formel S.5)

XIVa (-)-14-epi-Vincamin	R ¹ = OH; R ² = CO ₂ CH ₃
XIVb (+)-Vincamin	R ¹ = CO ₂ CH ₃ ; R ² = OH

Außer den in Tabelle 2 aufgeführten Pflanzen werden in den Chemical Abstracts auch die in Tabelle 3 genannten Arten der Gattung Tabernaemontana zugerechnet. Diese Einordnungen sind in botanischer Hinsicht aber umstritten^{8,9)}.

Pandaca boiteau ⁵⁷⁾	Pandaca speciosa ⁶³⁾
Pandaca calcarea ^{58,59)}	Pagiantha macrocarpa ⁶⁴⁾
Pandaca debrayi ⁵⁸⁾	Peschiera affinis ⁶⁵⁾
Pandaca eusepala ⁶⁰⁾	Peschiera laeta ⁶⁶⁾
Pandaca minutiflora ⁶¹⁾	Peschiera lundii ⁶⁷⁾
Pandaca mocquersii ⁶²⁾	Bonafousia tetrastachya ⁶⁸⁾
pendula ⁶²⁾	

Tab.3 Pflanzen, die von den Chemical Abstracts der Gattung Tabernaemontana zugerechnet werden

1.4. Pharmakologische Aspekte

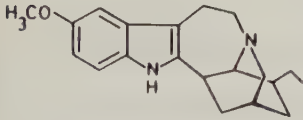
Eine wertvolle Hilfe zur Gewinnung neuer, pharmakologisch wirksamer Pflanzeninhaltsstoffe stellen, wie bereits in Kapitel 1.1. erwähnt, Informationen aus der Volksmedizin dar⁶⁾. Hierdurch wurde auch die Untersuchung der Tabernaemontaneae angeregt. Die erste zu diesem Tribus gehörende Pflanze, die phytochemisch näher erforscht wurde, war Tabernanthe iboga^{69,70)}. Diese Pflanze diente Eingeborenen Zentralafrikas zur Verhinderung von Hunger und Müdigkeit sowie zur Einleitung fetischistischer Zeremonien⁷¹⁾.

Das im Zuge der Untersuchung dieser Pflanze isolierte Ibogain (1) stellte den ersten Vertreter der Iboga-Alkaloide dar. Ibogain (1) konnte zwar eine zentralerregende Wirkung nachgewiesen werden, eine therapeutische Anwendung ergab sich jedoch nicht^{71,72)}.

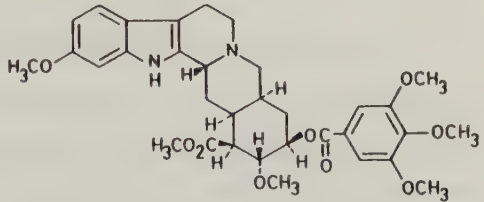
Dagegen sind andere Indolalkaloide aus Apocynaceen heute von großer pharmakologischer Bedeutung (s. Abb. 1):

Das aus Rauwolfia serpentina isolierte Reserpin (2) stellt ein in der Therapie bewährtes Antihypertonikum und Neuroleptikum dar⁷³⁾. Bisindol-Alkaloide (z.B. Vinblastin (3) aus Catharanthus roseus) werden als potente Zytostatika in der Leukämiebehandlung verwendet^{5,74)}. In neuester Zeit spielen Alkaloide vom Typ des Vincamins (4) bei der Therapie zerebrovaskulärer Erkrankungen eine wichtige Rolle⁷⁵⁾. Eine Fülle von Patenten beweist dies⁷⁶⁾. Ellipticin (5) und in Position 9 substituierte synthetische Ellipticine werden als relativ wenig toxische Zytostatika zur Zeit intensiv untersucht⁷⁷⁾.

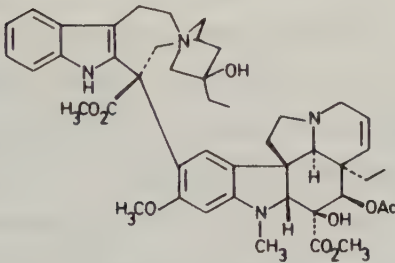
Abschließend sei erwähnt, daß Apocynaceen schon seit langem als Lieferanten herzwirksamer Cardenolid-Glykoside (aus Strophantus-Arten) dienen⁷⁸⁾.



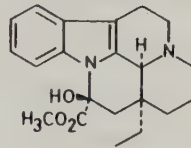
1 (absol. Konf.)



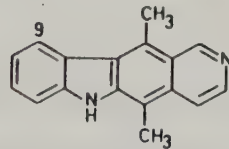
2 (absol. Konf.)



3 (absol. Konf.)



4 (absol. Konf.)



5

Abb.1 Indolalkaloide aus Apocynaceen mit ausgeprägter pharmakologischer Wirkung

1.5. Methoden der Isolierung und Reinigung von Alkaloiden

Die sehr häufig schwierige Trennung und Reinigung von Alkaloiden erfolgt heute bevorzugt mit chromatographischen Methoden. Neben der bereits klassischen Säulen- bzw. Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel oder Aluminiumoxid erfreut sich mitt-

lerweile auch die Anwendung von Gelen (z.B. Sephadex-LH 20 u.a.) großer Beliebtheit.

Die Gelchromatographie gestattet vor allem eine Trennung polymerer, dimerer und monomerer Bestandteile eines Gemisches, da die Fraktionierung in erster Linie aufgrund der Molekülgröße erfolgt^{79,80)}. Somit können aus einem Rohextrakt die polymeren Anteile entfernt und anschließende Trennungen mit herkömmlichen Sorbentien verbessert werden.

Ein besonderer Vorteil der Gelchromatographie gegenüber der Chromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid besteht darin, daß Trennungen nahezu verlustfrei durchgeführt werden können, da Adsorptionsphänomene nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen⁷⁹⁾.

Als weitere Methode muß auch die Gaschromatographie genannt werden. Es hat sich gezeigt, daß dieses Verfahren z.B. gut zur Analyse von silylierten Erythrina-Alkaloiden geeignet ist. Unter Verwendung einer GC-MS Kopplung konnten so in kurzer Zeit die Strukturen zahlreicher neuer Erythrina-Alkaloide aufgeklärt werden⁸¹⁾.

Leider kann die Gaschromatographie insgesamt nur bei wenigen Alkaloiden Anwendung finden, da die Flüchtigkeit der meisten Basen zu gering ist und geeignete Derivatisierungsreagenzien noch nicht zur Verfügung stehen.

Probleme mit der Flüchtigkeit und eventuell vorhandener Thermolabilität von Alkaloiden kennt man hingegen bei der Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) nicht (Literatur s. Kapitel 2.3.8.). Obgleich bislang nur wenige Arbeiten auf dem Gebiet der Indolal-

kaloide vorliegen, ist aber bereits jetzt schon abzusehen, daß diese Methode auch hier in Zukunft eine wichtige Rolle spielen wird.

1.6. Methoden der Strukturaufklärung von Alkaloiden

Seit den Anfängen der Naturstoffchemie haben sich die Strukturaufklärungsmethoden komplizierter organischer Moleküle grundlegend geändert.

Während früher Strukturermittlungen hauptsächlich auf Abbaureaktionen und chemischen Umsetzungen basierten, dominieren heute spektroskopische Verfahren und die Röntgenstrukturanalyse. Gerade auf dem Gebiet der Indolalkaloide konnten entscheidende Fortschritte erst nach der Entwicklung der Massenspektrometrie erzielt werden. So benötigte man z.B. zur Festlegung der Struktur des Ibogains (1), welches erstmals 1901 in reiner Form isoliert wurde^{69,70}), mehr als fünfzig Jahre. Erst 1958 konnte von BARTLETT et al.⁸²) die korrekte Struktur angegeben werden.

Demgegenüber ist es mit Hilfe der Massenspektrometrie häufig möglich, schon in sehr kurzer Zeit bei geringem Substanzverbrauch (<1 mg) Aussagen zu treffen über:

1. Molekulargewicht und Elementarzusammensetzung
2. Art des Ringsystems
3. vorhandene funktionelle Gruppen.

Die Erkennung des Ringgerüsts ist möglich, da viele Indolalkaloide je nach Typ in charakteristischer Weise fragmentieren. Meist bleibt die Fragmentierung auch bei Veränderungen der funktionellen Gruppen erhalten. Die darauf beruhende massenspektro-

metrische "shift-technique"⁸³⁾ (z.T. nach Umwandlung in einfache Derivate, z.B. durch Acetylierung, Isotopenmarkierung etc.) erlaubt es, miteinander verwandte Alkaloide zu erkennen und den Ort einer Substitutionsveränderung zu lokalisieren.

Zunehmend an Bedeutung gewinnen in der Massenspektrometrie neue Ionisierungstechniken, wie z.B. Chemische Ionisation (CI)^{84a)} oder Felddesorption (FD)^{84b)}. Diese Methoden dienen vor allem zur massenspektrometrischen Untersuchung sehr polarer Verbindungen (z.B. quartären Alkaloiden).

Neben der Massenspektrometrie müssen auch neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Kernresonanzspektroskopie erwähnt werden:

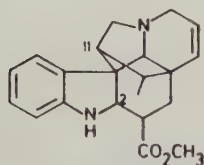
- 1) Die ¹H-NMR-FT-Technik, die es erlaubt, von sehr geringen Substanzmengen (1 mg) Protonenresonanzspektren zu erhalten.
2. Die Konstruktion sogenannter Hochfeldgeräte⁸⁵⁾. Diese Spektrometer erlauben in nicht wenigen Fällen die sehr komplizierten Protonenresonanzspektren von Indolalkaloiden zu Spektren erster Ordnung zu reduzieren.
3. Im Zusammenhang mit der FT-Technik muß die nunmehr etablierte ¹³C-NMR-Spektroskopie genannt werden^{85,86a)}, die z.B. zur Strukturaufklärung von Bisindolbasen von großer Bedeutung ist^{86b)}.

Gegenüber der Protonenresonanzspektroskopie bietet die ¹³C-NMR-Spektroskopie die Möglichkeit Kohlenstoffskelette direkt beobachten zu können. Auch quartäre Kohlenstoffatome sind damit spektroskopisch erfaßbar.

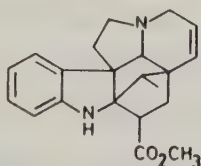
Mit Hilfe der ¹³C-NMR-Spektroskopie gelang es z.B. die Struktur des Vindolinins, die ursprünglich wie in Formel 6 formuliert

worden war, im Sinne der Struktur 7 zu korrigieren: Denn man fand für das im ^{13}C -NMR-Spektrum aufgrund seiner chemischen Verschiebung leicht erkennbare Kohlenstoffatom 2 im "off-resonance"-Spektrum kein Dublett, wie es Formel 6 gefordert hätte, sondern ein Singulett, entsprechend einem quartären C-Atom⁸⁷⁾.

Durch ausgedehnte Doppelresonanzexperimente bei 300 MHz konnte die Richtigkeit dieser Strukturkorrektur bestätigt werden⁸⁸⁾.



6 (relat.Konf.)



7 (relat.Konf.)

Kurz hingewiesen werden muß auch auf die optischen Methoden wie Messung der optischen Rotationsdispersion bzw. des Circular dichroismus⁸⁹⁾. Beide finden Anwendung zur Festlegung der absoluten Konfiguration auch bei Indolalkaloiden.

Allerdings ist die Behandlung der ORD-bzw. CD-Kurven von Indolalkaloiden auch heute noch weitgehend nur empirisch möglich. Man ist daher auf das Vorhandensein zuverlässiger Vergleichsdaten angewiesen.

1.7. Thema und Ziele der Arbeit

In Fortsetzung der in unserem Arbeitskreis bereits durchgeführten Untersuchungen von Tabernaemontana-Arten^{13-15,17-19)} befaßt sich die vorliegende Arbeit mit der phytochemischen Analyse von vier Tabernaemontana-Spezies. Dies sind im einzelnen:

1. Tabernaemontana glandulosa (aus Ghana)
2. Tabernaemontana quadrangularis (aus Peru)
3. Tabernaemontana olivaceae (aus Peru)
4. Tabernaemontana flavicans (aus Peru)

Hierbei sollten nicht nur die basischen Hauptinhaltsstoffe, sondern auch die Nebenalkaloide erfaßt werden, um ein Gesamtbild der Alkaloidmuster zu erhalten und so eine chemotaxonomische Einordnung der Pflanzen vornehmen zu können.

Darüber hinaus war unser Ziel, neue Alkaloide aufzufinden und in ihrer Struktur aufzuklären.

Zur Trennung und Isolierung der Basen sollte auch die Hochdruckflüssigchromatographie als neuere Methode erprobt werden.

Die Konstitutionsermittlung mußte wegen der geringen verfügbaren Substanzmengen in erster Linie mit spektroskopischen Methoden erfolgen. Besonders bewährte sich hierbei die Kombination chemischer Umsetzungen im Mikromaßstab mit spektroskopischer Untersuchung der Reaktionsprodukte.

Wir waren bestrebt, Strukturvorschläge durch Partialsynthesen zu bestätigen.

Außerdem sollten die spektroskopischen Eigenschaften und das chemische Verhalten der isolierten Alkaloide (z.B. Gerüstumlagerungen, Oxidations- und Reduktionsreaktionen) näher studiert werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Tabernaemontana glandulosa - Isolierung des Rohbasengemisches

Tabernaemontana glandulosa (früher Gabunia glandulosa) ist ein in Westafrika beheimateter kleiner Baum.

Von dieser Pflanze erhielten wir in zeitlichem Abstand von etwa einem Jahr zweimal 1,5 kg getrocknete Stengel mit Blättern.

Die beiden Sendungen wurden getrennt voneinander aufgearbeitet. Zusätzlich erfolgte die Untersuchung der Blätter und Stengel separat.

Diese Trennung nach Lieferung und Pflanzenteil erlaubte:

- a) Aussagen über die Alkaloidverteilung in der Pflanze zu machen und
- b) zu prüfen, inwieweit Alkaloidmuster und Mengenverhältnisse konstant sind.

Die Isolierung des Rohbasengemisches erfolgte durch Anfertigung eines basischen Chloroformextraktes.

2.2. Auftrennung des Rohbasengemisches

Das Rohbasengemisch - getrennt nach Lieferung und Pflanzenteil - wurde zunächst über Sephadex LH 20 vorgereinigt, um die hochmolekularen Bestandteile abzutrennen. Daran schlossen sich Säulen- und Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel bzw. Aluminiumoxid an. In einem Fall wurde auf die Gaschromatographie zurückgegriffen.

In Abb. 2 ist der Trennungsgang wiedergegeben. Die Indizes der Buchstaben sind in der Regel nicht gleichbedeutend mit der Nummer einer bestimmten Fraktion, meistens handelt es sich um Samelfraktionen.

Im Folgenden werden zunächst Alkaloide aus den Stengeln und Blättern der ersten Pflanzenlieferung besprochen. Anschließend wird über ein Alkaloid aus der zweiten Lieferung berichtet, das im zuerst erhaltenen Pflanzenmaterial nicht nachweisbar war.

Die Beschreibung der isolierten Alkaloide erfolgt aus Gründen der Übersichtlichkeit gegliedert nach Strukturtypen. Bei jedem Alkaloid wird angegeben, aus welcher Fraktion es gewonnen werden konnte und welche über Abbildung 2 hinausgehenden Reinigungsoperationen hierfür nötig waren.

Der experimentelle Teil dieser Arbeit folgt dem Trennungsgang, so daß ein bestimmtes Alkaloid dort schnell auffindbar ist.

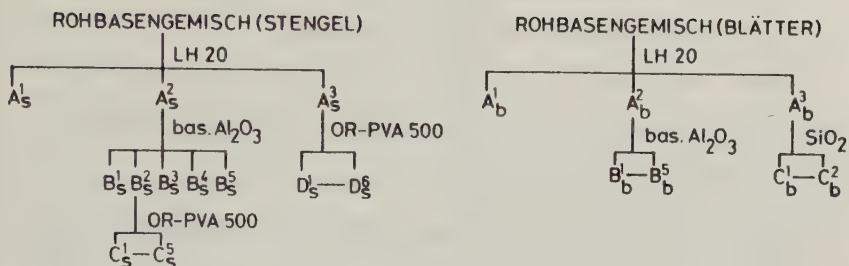


Abb.2 Auftrennung des Rohbasengemisches von Tabernaemontana glandulosa

2.3. Beschreibung der isolierten Alkaloide

2.3.1. Zwei neue Alkaloide vom Picralin-Typ

2.3.1.1. Strukturaufklärung von 10,12-Dimethoxypicrinin (9b)

2.3.1.1.1. Spektroskopische Untersuchungen (UV, IR, MS, ¹H-NMR)

Aus Fraktion B_s³ kristallisierte in farblosen Blättchen eine Base ($[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$) vom Schmelzpunkt 190 - 191 °C.

Die elementare Zusammensetzung wurde massenspektrometrisch zu C₂₂H₂₆N₂O₅ bestimmt. Dieses Alkaloid ist in der Literatur noch nicht beschrieben.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 301, 240 nm) wies auf einen Dihydroindolchromophor hin⁹⁰⁾.

Im IR-Spektrum war neben einer NH-Bande (3350 cm⁻¹) eine Carbonylbande bei 1725 cm⁻¹ (Estercarbonyl?) zu erkennen.

Die Verbindung war unter Standardbedingungen nicht acetylier-

bar. Massenspektrometrisch konnte nur ein einziges gegen Deuterium leicht austauschbares Proton nachgewiesen werden (entspricht indol.-NH). - Alkoholgruppen lagen also nicht vor. Für die Sauerstoffatome kamen daher außer Carbonylfunktionen nur Ethergruppen in Frage.

Anhand des Massenspektrums (Abb.3) war der Alkaloid-Typ zunächst nicht erkennbar.

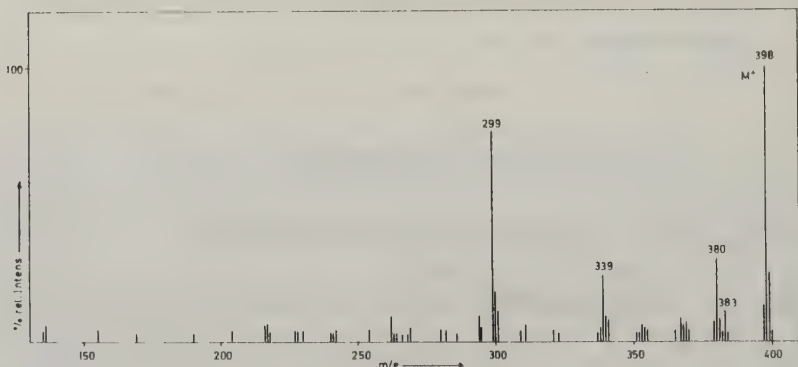


Abb.3 Massenspektrum von 10,12-Dimethoxypicrinin (9b)

Base peak des Massenspektrums ist das Molekülion bei m/e 398. Daraus erfolgen Abspaltungen von 15 ME (CH_3), 18 ME (H_2O) und 59 ME (CO_2CH_3). Der Verlust von Wasser dürfte zumindest teilweise thermischer Natur sein, da er beim Aufheizen der Probe deutlich stärker wird.

Zur Bildung des Fragments m/e 299 s.S.41.

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.4) erkennt man drei Singulets bei $\delta=3.78\text{ppm}$, $\delta=3.68\text{ppm}$ und $\delta=3.63\text{ppm}$. Außer einer Methylester-

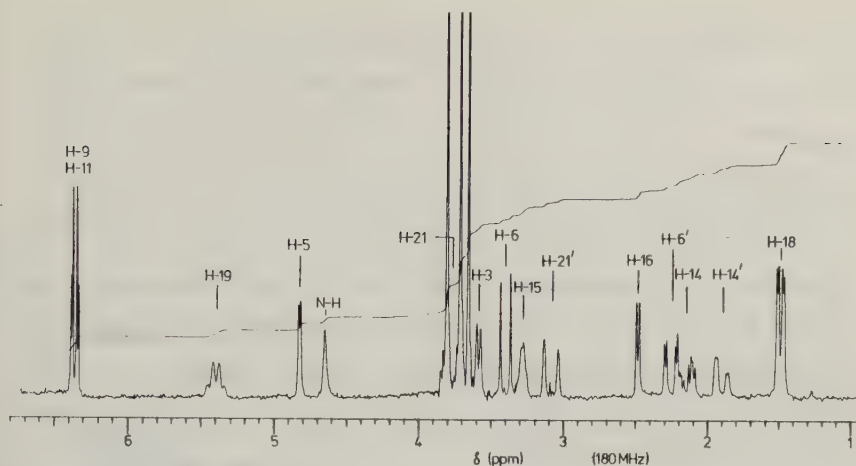
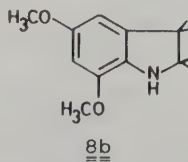
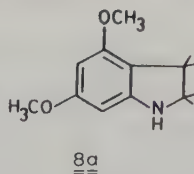


Abb.4 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 10,12-Dimethoxypicrinin(9b)

gruppe - das IR-Spektrum machte die Gegenwart einer Esterfunktion wahrscheinlich - müssen also noch zwei weitere Methoxygruppen vorhanden sein. Aufgrund ihrer chemischen Verschiebung kann es sich um aromatischen Methoxygruppen handeln.

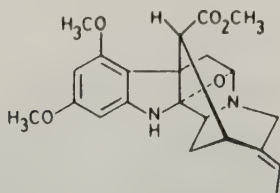
Für die Aromatenprotonen findet man ein AB-System mit Zentrum bei $\delta=6.33\text{ppm}$ ($2\text{H}, J=2\text{Hz}$). Weitere aromatische Protonen sind nicht vorhanden. Die Kopplungskonstante von 2Hz zeigt, daß die Methoxysubstituenten meta-ständig sein müssen⁹¹⁾. Damit ergeben sich für die Substitution im Benzolteil die zwei Möglichkeiten 8a und 8b.



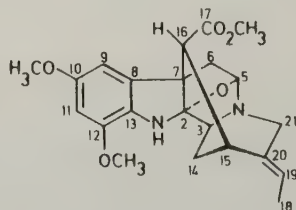
Bei diesem Stand der Untersuchungen konnten wir zwischen den Alternativen 8a und 8b nicht unterscheiden, da entsprechende

Dimethoxydihydroindole nicht literaturbekannt waren. Auf die Klärung dieser Frage wird später noch ausführlich eingegangen werden.

Da das Protonenresonanzspektrum gut strukturiert ist, wurden durch Einstrahlexperimente weitere Strukturdetails festgelegt. Aufgrund dieser spektroskopischen Versuche leiteten wir für das isolierte Alkaloid die alternativen Strukturen 9a bzw. 9b ab⁹²⁾. Die Base gehört somit zur Gruppe der Picralin-Alkaloide (s.S.40).



9a (absol.Konf.)



9b (absol.Konf.)

Man erkennt im ¹H-NMR-Spektrum (Abb.4) bei $\delta=1.47\text{ppm}$ (3H, dd, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=2\text{Hz}$; H-18) sowie $\delta=5.36\text{ppm}$ (1H, qd, $J_1=7\text{Hz}$, $J_2=1\text{Hz}$; H-19) die für eine Ethyliden-Gruppierung charakteristischen Signale. Der homoallylische Kopplungspartner (H-21) der Methylgruppe (C-18) befindet sich bei $\delta=3.70\text{ppm}$ (durch die Methoxysignale verdeckt). H-21 bildet mit H-21' ($\delta=3.05\text{ppm}$) ein AB-System ($J=17.5\text{Hz}$).

Die Protonen H-6, H-6' und H-5 erscheinen als ABX-System mit: H-5: $\delta=4.78\text{ppm}$ ($J=2.5\text{Hz}$); H-6: $\delta=3.37\text{ppm}$ ($J_{6,6'}=13\text{Hz}$) und H-6': $\delta=2.22\text{ppm}$ ($J_{6',6}=13\text{Hz}$, $J_{6',5}=2.5\text{Hz}$). Die tiefe Signallage von H-5 kommt durch die Nachbarschaft von zwei Heteroatomen zustande^{93a)}.

Das Proton H-3 bildet ein Dublett bei $\delta=3.56\text{ppm}$ ($J=3.0\text{Hz}$); der Kopplungspartner von H-3 ist H-14 ($\delta=2.13\text{ppm}$, $J_{3,14}=3.0\text{Hz}$). H-14 und H-14' ($\delta=1.87\text{ppm}$) bilden ein AB-System mit $J_{AB}=14\text{Hz}$.

Darüber hinaus koppeln beide Protonen mit H-15 ($\delta=3.25\text{ppm}$,

$J_{15,14}=3.0\text{Hz}$, $J_{15,14'}=2.5\text{Hz}$).

Das Dublett bei $\delta=2.45\text{ppm}$ ($J=3.5\text{Hz}$) entspricht H-16. Dessen Signallage ist in guter Übereinstimmung mit der eines Methinprotons, das in α -Position zu einer Carbomethoxygruppe steht^{93b)}.

Die Stereoanordnung an C-16 ergibt sich aus der chemischen Verschiebung der Esterprotonen im Sinne der Formeln 9a und 9b. Denn wäre die Methylester-Gruppierung zum Benzolkern hing gerichtet, so würde man das Methoxysingulett bei wesentlich höherem Feld erwarten⁹⁴⁾.

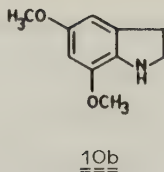
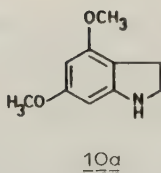
Das breite Singulett bei $\delta=4.62\text{ppm}$ ist dem NH-Proton zuzuordnen. Es ist mit D_2O leicht austauschbar.

Um die Substitution im aromatischen Teil zu klären, gab es zwei Wege:

1. Analyse des ^{13}C -NMR-Spektrums. Dabei mußten die chemischen Verschiebungen der C-Atome des Benzolteils für die beiden denkbaren Substitutionsmuster mittels Vergleichsdaten und Inkrementen berechnet und mit den experimentell gefundenen Werten verglichen werden.

In diesem Zusammenhang war zu prüfen, ob die Struktur des alicyclischen Molekülteils von 9a bzw. 9b mit dem ^{13}C -NMR-Spektrum in Übereinstimmung ist.

2. Synthese der beiden bislang nicht beschriebenen Verbindungen 2,3-Dihydro-4,6-dimethoxyindol (10a) und 2,3-Dihydro-5,7-dimethoxyindol (10b) und Vergleich der spektroskopischen Daten (^1H -NMR, UV) mit dem nativen Alkaloid.



2.3.1.1.2. ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchung

^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen an Picralin-Alkaloiden wurden noch nicht publiziert.

Abb.5 zeigt das "off-resonance"- und "proton noise-decoupled"-Spektrum.

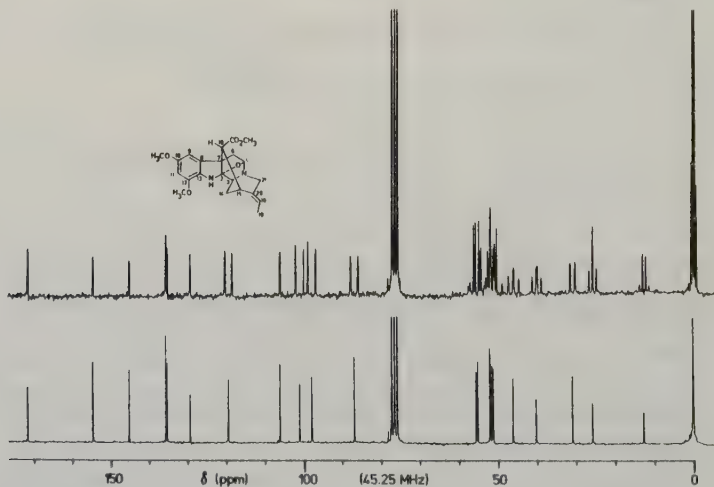


Abb.5 "off-resonance" (oben)- und "proton noise-decoupled" (unten)- ^{13}C -NMR-Spektrum (45,25MHz) von 10,12-Dimethoxypicrinin (9b)

In Tabelle 3 findet man mit Ausnahme der Kohlenstoffatome des Aromaten die chemischen Verschiebungen der restlichen C-Atome mit den entsprechenden Zuordnungen aufgeführt.

C(2)	106.9 (s)	C(18)	12.7 (q)
C(3)	55.5 oder 55.9 (d)	C(19)	120.3 (d)
C(5)	87.5 (d)	C(20)	136.2 (s)
C(6)	40.5 (t)	C(21)	46.4 (t)
C(7)	52.3 oder 52.4 (s)	C = O	172.6 (s)
C(14)	26.0 (t)	-OCH ₃	51.4 (q)
C(15)	31.1 (d)	-OCH ₃	51.8 (q)
C(16)	55.5 oder 55.9 (d)	-OCH ₃	52.3 oder 52.4 (q)

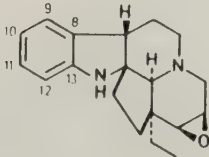
Tab.3 ¹³C-NMR: Chemische Verschiebungen der C-Atome im alicyclischen Molekülteil von 9b (in ppm). In Klammern ist die Multiplizität im "off-resonance"-Spektrum angegeben.

Die Zuordnung der C-Atome 15,18,19, 20, 21 und dem Carbonyl-Kohlenstoff erfolgte durch Vergleich mit den Daten des Vobasins (26) (s.S.48). Im Bereich von 51.4ppm bis 52.4ppm findet man außer den drei Kohlenstoffatomen der Methoxygruppen auch C-7⁸⁷⁾. Eine Entscheidung zwischen C(3) und C(16) ist nicht möglich, da keine "single off-resonance"-Versuche durchgeführt werden konnten.

C-14 erscheint bei 26.0ppm, ein für sekundäre C-Atome in cyclischen Systemen charakteristischer Wert^{86b)}. Für C-6 bleibt nur noch das Signal bei 40.5ppm übrig. Dieser Wert liegt bei sehr tiefem Feld. Hierfür dürfte in erster Linie der Sauerstoff der Etherbrücke verantwortlich sein.

Im "off-resonance"-Spektrum sieht man ein Dublett bei 87.5ppm. Dieses ist aufgrund seiner chemischen Verschiebung und Multiplizität C-5 zuzuordnen⁹⁵⁾. Bei etwas tieferem Feld (106.9ppm) erscheint ein Singulett, das mit keinem olefinischen Proton korrelierbar ist. Für dieses Signal kommt nur C-2 in Frage.

Zur Klärung der Substitution im Benzol-Teil gingen wir von den bekannten chemischen Verschiebungen der C-Atome im Andrangin (11)⁹⁶⁾, einem im aromatischen Teil nicht substituier-



11

(absol.Konf.)

ten Dihydroindolalkaloid, aus. Wir berechneten die zu erwartenden chemischen Verschiebungen der C-Atome in der 9,11-Dimethoxy-(9a) und 10,12-Dimethoxydihydroindolstruktur (9b) und verglichen sie mit den gemessenen Werten.

Die der Rechnung zugrunde gelegten Inkremente sind identisch mit den Daten, die den Einfluß eines Methoxysubstituenten auf die ¹³C-chemischen Verschiebungen im monosubstituierten Benzol beschreiben⁹⁷⁾.

Das Ergebnis dieser Berechnungen ist in Tabelle 4 zusammengefaßt.

C(Nummer)	Andrangin (<u>11</u>)	<u>9a</u> (berechn.)	<u>9b</u> (berechn.)	gef.Werte
C(8)	131.8	109.0 (s)	133.6 (s)	136.5 (s)
C(9)	122.7	153.8 (s)	99.9 (d)	98.5 (d)
C(10)	118.9	121.0 (d)	150.0 (s)	155.5 (s)
C(11)	127.5	158.6 (s)	98.1 (d)	101.8 (d)
C(12)	109.3	86.5 (d)	140.4 (s)	146.1 (s)
C(13)	149.5	151.3 (s)	126.7 (s)	130.2 (s)

Tab.4 ¹³C-chemische Verschiebungen (in ppm) der C-Atome des Benzolteils von Andrangin(11), berechnete Werte für 9a und 9b und Vergleich mit den gefundenen Werten.

In Klammern: Multiplizität der Signale im "off-resonance"-Spektrum

Die Übereinstimmung der Meßwerte mit den berechneten ist im Falle der 10,12-Dimethoxyverbindung (9b) zufriedenstellend. Die chemischen Verschiebungen und Multiplizitäten liegen bei 9a

hingegen völlig neben den experimentell gewonnenen Daten.

Aus der Analyse des ^{13}C -NMR-Spektrums leiteten wir für das native Alkaloid das der Formel 9b entsprechende Substitutionsmuster ab. Zum gleichen Ergebnis mußten wir auch durch Synthese der Dihydroindole 10a und 10b und Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen des Alkaloids gelangen.

2.3.1.1.3. Synthese von 2,3-Dihydro-4,6-dimethoxyindol (10a) und 2,3-Dihydro-5,7-dimethoxyindol (10b)

Bei 10a und 10b handelt es sich erstaunlicherweise um noch nicht beschriebene Verbindungen.

Die entsprechenden Dimethoxyindole dagegen sind literaturbekannt; beide wurden erst vor wenigen Jahren synthetisiert^{98,100}). Unser Ziel war deshalb, aus diesen Indolen durch Reduktion die Dihydroindole darzustellen.

Die Synthese von 4,6-Dimethoxyindol erfolgte nach BROWN et al.⁹⁸) ausgehend von 3,5-Dimethoxyanilin.

Reduktion von 4,6-Dimethoxyindol mit Zink und Salzsäure⁹⁹) lieferte 2,3-Dihydro-4,6-dimethoxyindol (10a) (ca. 50% Ausbeute).

Die Struktur von 10a war mit den spektroskopischen Daten (UV, IR, MS, ^1H -NMR) in Übereinstimmung.

5,7-Dimethoxyindol wurde mittels einer REIBERT'schen Indolsynthese in Anlehnung an CROHARE et al.¹⁰⁰) aus Orcin synthetisiert.

Beim Versuch dieses Indol zum Dihydroindol zu reduzieren, stießen wir auf Schwierigkeiten. Durch Reduktion mit Zink und Salz-

säure wurde ein komplexes Gemisch mehrerer, teilweise hydrierter Verbindungen erhalten, die nicht getrennt werden konnten.

Wie die Durchsicht der Literatur zeigte, kann die Hydrierung von Indolen in 2,3-Position Schwierigkeiten bereiten¹⁰¹⁾. Ursache hierfür ist der aromatische Charakter des Indols.

Um die Aromatizität im Pyrrol-Teil aufzuheben, geht man daher so vor, daß man das System mit starken Säuren protoniert.

(Die Protonierung von Indol erfolgt nahezu ausschließlich in Position 3 und kaum am Stickstoff¹⁰²⁾.) Dieses protonierte Indol ist nach Literaturangaben dann einer Hydrierung leichter zugänglich¹⁰³⁾.

Außer der Reduktion mit Zink und Salzsäure wird die Hydrierung in Fluoroborsäure mit Platindioxid als Katalysator empfohlen¹⁰³⁾.

Bei der Hydrierung von 5,7-Dimethoxyindol in Fluoroborsäure entstand jedoch nicht das gewünschte Produkt, vielmehr bildeten sich dunkel gefärbte, sehr polare Verbindungen, die nicht näher untersucht wurden. Auch eine Veränderung der Säurekonzentration durch Zusatz von Wasser brachte kein günstigeres Resultat.

Daher verzichteten wir auf Fluoroborsäure und versuchten, die Hydrierung in Essigsäure zu erreichen.

In sehr guter Ausbeute (ca.80%) erhielten wir hierbei ein Produkt, dessen spektroskopische Daten (UV,IR,MS,¹H-NMR) mit der Struktur des 2,3-Dihydro-5,7-dimethoxyindols (10b) in Übereinstimmung sind.

(Wir hydrierten auch 4,6-Dimethoxyindol in Essigsäure und erhiel-

ten 10a in besserer Ausbeute (ca.90%) als bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure.)

2.3.1.1.4. Spektroskopische Untersuchung von 10a und 10b

Sowohl UV- als auch ^1H -NMR-spektroskopischer Vergleich zwischen 10a, 10b und dem isolierten Alkaloid bestätigten das aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum abgeleitete Resultat.

In Tabelle 5 sind die UV-Daten, in Tabelle 6 die Signale der Aromatenprotonen in den ^1H -NMR-Spektren von 10a, 10b und dem nativen Alkaloid gegenübergestellt. Man erkennt die gute Übereinstimmung der Daten von 10b und dem Alkaloid.

Substanz	λ_{max} (nm) (log ϵ)	λ_{min} (nm) (log ϵ)
<u>10a</u>	284 (3.62), 240 _s (3.85)	271 (3.26)
<u>10b</u>	299 (3.58), 240 (4.05)	268 (3.19)
Alkaloid	301 (3.55), 240 (3.90)	267 (3.11)

Tab.5 UV-Vergleich von 2,3-Dihydro-4,6-dimethoxyindol (10a), 2,3-Dihydro-5,7-dimethoxyindol (10b) und 10,12-Dimethoxypicrinin (9b)

Substanz	Chemische Verschiebung der Aromaten-Protonen	Multiplizität
<u>10a</u>	5.90ppm	breites Singulett
<u>10b</u>	6.31ppm	AB-System; J=2Hz
Alkaloid	6.33ppm	AB-System; J=2Hz

Tab.6 Chemische Verschiebungen und Multiplizität der Aromaten-Protonen von 10a, 10b und dem Alkaloid 9b.

Aufgrund der spektroskopischen Untersuchungen der Vergleichsverbindungen wurde das Substitutionsmuster in Formel 9b bestätigt.

9b gehört, wie bereits erwähnt, zur Gruppe der Picralin(25a)-Alkaloide, die als außergewöhnliches Strukturelement eine "zweifache" Carbinolaminether-Funktion besitzen.

Für das von uns isolierte Alkaloid 9b schlagen wir den Namen 10,12-Dimethoxypicrinin vor. Denn die im Benzolteil unsubstituierte Base, die ebenfalls in der Natur gefunden wurde, wird Picrinin (13) genannt¹⁰⁴).

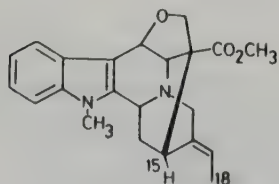
Das Substitutionsmuster des 10,12-Dimethoxypicrinins (9b) im Benzolteil wurde bislang bei keinem anderen Indolalkaloid angetroffen.

2.3.1.1.5. Absolute Konfiguration von 10,12-Dimethoxypicrinin(9b)

In der Struktur 9b bedurften noch zwei Punkte einer Klärung:

1. die Konfiguration an C-19 und
2. die Konfiguration an C-2 bzw. C-7.

1. Zur Bestimmung der Konfiguration an C-19 wurde ein KERN-OVERHAUSER-Experiment durchgeführt^{105a}).



12 (absol. Konf.)

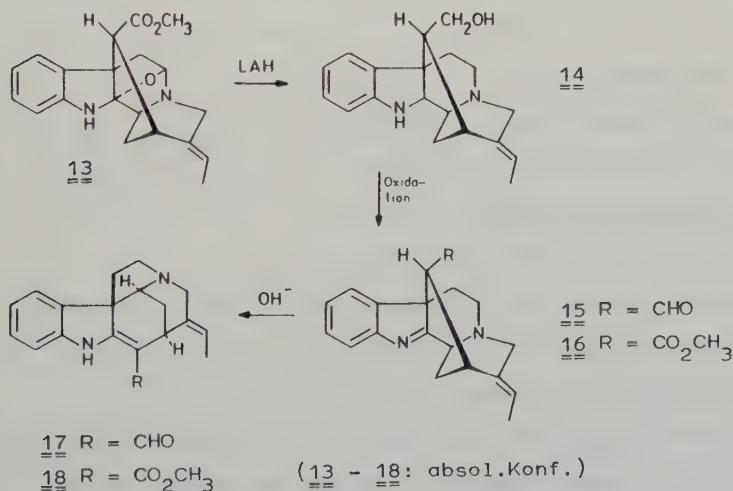
Schon NOULS et al.^{105b}) konnten im Falle des Dehydrovoachalotins (12) zeigen, daß im ¹H-NMR-Spektrum die Fläche des Signals von H-15 zunimmt, wenn in das Doppeldublett der Methylgruppe (C-18) eingestrahlt wird.

Die Flächenzunahme ist ein ausreichender Beweis für die räumliche Nachbarschaft dieser Protonen^{105a}).

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.4) von 10,12-Dimethoxypicrinin(9b) wurde in die Methylgruppe (C-18) bei $\delta=1.47\text{ppm}$ eingestrahlt. Wir erhielten eine Intensitätszunahme des Signals von H-15 ($\delta=3.25\text{ppm}$) um 19%. H-15 und die Methylgruppe müssen also auch bei unserem neuen Alkaloid cis-ständig sein.

2. Die absolute Konfiguration von Picrinin (13) an C-7 wurde bereits 1964 von OLIVIER et al.¹⁰⁶⁾ anhand chemischer Umsetzungen abgeleitet: Hierbei wurde Picrinin (13) reduziert, das Produkt (14) einer OPPENAUER-Oxidation unterworfen (unter Bildung von Strictalamin (15) und 15 basenkatalytisch in (-)-Nor-C-fluorocurarin (17), dessen absolute Konfiguration bekannt war, umgelagert

Nach den mechanistischen Vorstellungen von OLIVIER et al.¹⁰⁶⁾ ist die Umlagerung von 15 in 17 sterisch nur in einer Richtung möglich und erlaubt deshalb Rückschlüsse auf die absolute Konfiguration von 15 bzw. 13.



Eine kürzlich durchgeführte Röntgenstrukturanalyse von Stric-
tamin (16) bestätigte die chemisch abgeleitete absolute Konfi-
guration von 13¹⁰⁷⁾.

10,12-Dimethoxypicrinin (9b) besitzt wie Picrinin (13)
($[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$)¹⁰⁶⁾ und 10,11-Dimethoxy-N_α-methylnpicrinin (25g)
($[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$)¹¹⁰⁾ , deren absolute Konfigurationen feststehen,
einen Drehwert gleicher Richtung und ähnlicher Größe, was für
die von uns isolierte Base die absolute Konfiguration 9b wahr-
scheinlich macht.

Untersuchung des Circular dichroismus von 10,12-Dimethoxypic- rinin (9b)

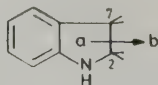
Von Alkaloiden des Picralin-Typs sind bislang keine CD-Unter-
suchungen bekannt geworden.

Es war daher zu prüfen, ob die für die Behandlung von Dihydroin-
dolen abgeleiteten empirischen Regeln zur Vorhersage von COT-
TON-Effekten^{108,109)} zur gleichen absoluten Konfiguration an
C-2 bzw. C-7 wie in Strukturformel 9b führen.

Nach Arbeiten von KLYNE et al.¹⁰⁸⁾ läßt

sich die absolute Konfiguration von Ba-
sen des Aspidospermidin-Typs (s.S.4)

durch Bestimmung des "aromatischen"



19

COTTON-Effektes im Bereich von 240 - 290 nm festlegen. Voraus-
setzung hierfür ist, daß im aliphatischen Molekülteil kein
starker Chromophor vorhanden ist.

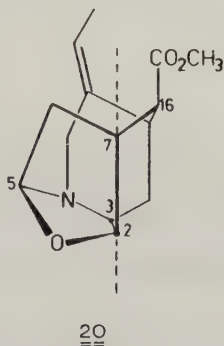
Um das Vorzeichen des "aromatischen" COTTON-Effektes empirisch
ermitteln zu können, betrachtet man das Alkaloidgerüst 19 mit
nach unten gerichtetem C-2 in Richtung $a \rightarrow b$. Man blickt also

entlang einer Ebene auf den alicyclischen Molekülteil.

Es gilt nun, daß Atome auf der rechten Seite der Ebene einen negativen und Atome auf der linken Seite einen positiven Beitrag zum COTTON-Effekt liefern¹⁰⁸⁾; dies gilt besonders für Molekülteile, die dem Chromophor sehr nahe stehen.

Betrachtet man ein Modell von 10,12-Dimethoxypicrinin (9b) in der geschilderten Weise, so erhält man das in 20 dargestellte Planardiagramm.

Man sieht, daß sich die chromophornächsten Ringe bevorzugt auf der linken Seite der Ebene



befinden. Dies entspricht einem positiven COTTON-Effekt im Bereich 240 - 290 nm, wie er in der CD-Kurve (Abb.6) von 10,12-Dimethoxypicrinin (9b) tatsächlich beobachtet wird.

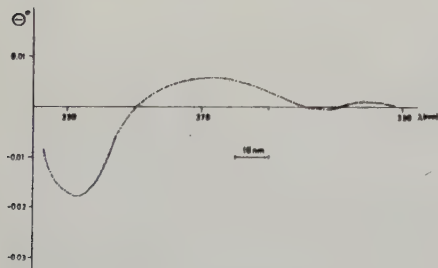


Abb.6 CD-Kurve von 10,12-Dimethoxypicrinin (9b)

Damit erfährt die absolute Konfiguration 9b eine weitere Bestätigung. Offensichtlich ermöglichen die Regeln von KLYNE et al.^{108,109)} auch bei dieser Gruppe von Dihydroindolen eine qualitativ richtige Vorhersage des zu erwartenden COTTON-Effektes.

2.3.1.2. Strukturaufklärung von 10-Methoxypicrinin (24)

In geringer Menge (ca. 3 mg) konnten wir aus Fraktion B_S³ durch präp. DC eine noch nicht beschriebene Base als farbloses Öl gewinnen.

Das Alkaloid ($C_{21}H_{24}N_2O_4$; $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$) zeigte mit Cer(IV)-Reagens die gleiche gelbe Farbreaktion wie 10,12-Dimethoxypicrinin (9b).

Das UV-Spektrum entsprach einem im Aromatenteil monomethoxylierten Dihydroindol ($\lambda_{\max}$ 306, 237 nm)¹¹).

Im IR-Spektrum waren Banden bei 3360 cm^{-1} (NH) und 1735 cm^{-1} (wahrscheinlich Estercarbonyl) zu erkennen.

Base peak des Massenspektrums (Abb.7) ist das Molekülion bei m/e 368. Daraus erfolgt ein starker Verlust von 18 ME (H_2O) zu m/e 350. Wie im Massenspektrum von 10,12-Dimethoxypicrinin (9b) (Abb.3) findet man formal eine Abspaltung von 99 ME aus dem Molekülion (unter Bildung von m/e 269; zur Struktur des entstandenen Ions s.S.41).

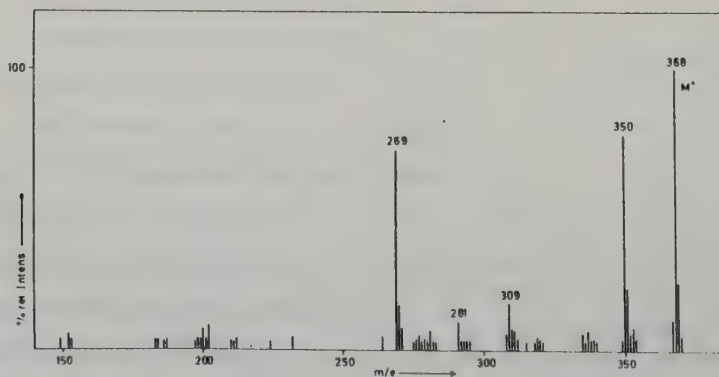


Abb.7 Massenspektrum von 10-Methoxypicrinin (24)

Im Vergleich zu 10,12-Dimethoxypicrinin (9b) sind alle oben genannten Fragmente um 30 ME zu tieferen Massen verschoben. Das spricht dafür, daß es sich beim vorliegenden Alkaloid um ein Methoxypicrinin (21) handeln muß.

Bei der Betrachtung des ^1H -NMR-Spektrums (Abb.8) erkennt man

sofort die Ähnlichkeit mit dem 21 (relat.Konf.) ^1H -NMR-Spektrum (Abb.4) von 10,12-Dimethoxypicrinin (9b).

Durch Doppelresonanzexperimente wurde gezeigt, daß die Protonensequenzen im alicyclischen Teil von 9b und dem Alkaloid mit dem Molgewicht 368 gleich sind.

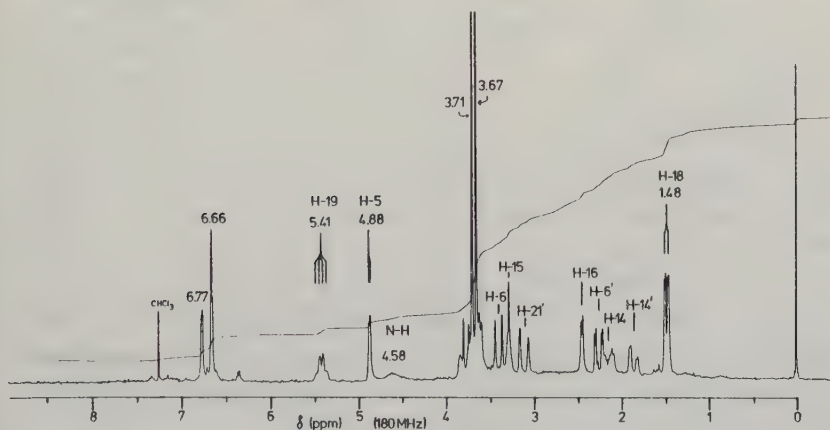
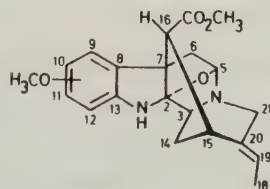


Abb.8 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 10-Methoxypicrinin (24)

Integration der Aromatenprotonen bestätigte den aus dem UV-Spektrum abgeleiteten monosubstituierten Benzolteil. Allerdings ist es nicht möglich, aus Abb.8 direkt den Ort des Methoxysubstituenten zu bestimmen.

Da ein Wechsel des Lösungsmittels häufig deutliche Änderungen

in den chemischen Verschiebungen, vor allem auch von Aromatenprotonen, zur Folge hat¹¹¹⁾, nahmen wir ein Spektrum in Deuterobenzol auf.

Nunmehr erhielten wir für die "aromatischen" Protonen ein ABX-System: H_A : $\delta=6.42\text{ppm}$, $J_{AB}=8.5\text{Hz}$; H_B : $\delta=6.60\text{ppm}$, $J_{BA}=8.5\text{Hz}$, $J_{BX}=2.5\text{Hz}$; H_X : $\delta=7.14\text{ppm}$, $J_{XB}=2.5\text{Hz}$.

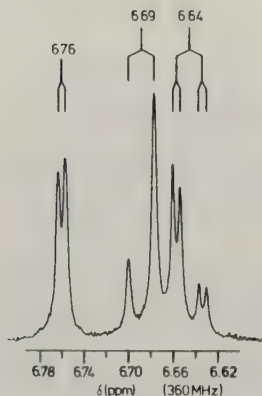


Abb.9 ^1H -NMR-Spektrum
(360MHz) der Aromaten-
protonen von 24

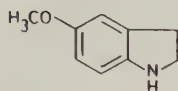
Es war nicht möglich, aufgrund von Literaturdaten zwischen den zwei denkbaren Substitutionstypen zu unterscheiden. Zwar sind 2,3-Dihydro-5-methoxyindol (22) und 2,3-Dihydro-6-methoxyindol schon seit längerer Zeit bekannt^{112,113)}, doch wurden weder UV-Daten noch ^1H -NMR-Spektren der Aromatenprotonen publiziert.

Daher synthetisierten wir 22 und anstelle von 2,3-Dimethoxyindol 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-10-methoxycarbazol (23), da diese Verbindung präparativ wesentlich leichter zugänglich ist als das

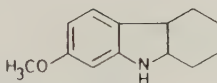
Das Spektrum in CDCl_3 ließ sich im Aromatenbereich in gleicher Weise durch Messung bei 360 MHz (Abb.9) interpretieren.

Im Aromatenspektrum (Abb.9) sieht man eine ortho- ($J=8.5\text{Hz}$) und eine meta-Kopplung ($J=2.5\text{Hz}$). Die Methoxygruppe kann sich daher nur in Position 10 oder 11 (s. Formel 21) befinden.

entsprechende Dihydroindol.



22



23

22 wurde durch Hydrierung (in Essigsäure, Platindioxid als Katalysator) von käuflichem 5-Methoxyindol gewonnen.

23, das in der Literatur noch nicht beschrieben ist, wurde durch Reduktion von 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol mit Zinn und Salzsäure dargestellt. 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol ist aus m-Methoxyanilin und 2-Hydroxycyclohexanon sehr einfach zugänglich¹¹⁴).

In Tabelle 7 sind die UV-Daten der Syntheseprodukte und des Methoxypicrinins gegenübergestellt.

Verbindung	$\lambda_{\max}$ (nm) (log ϵ)	$\lambda_{\min}$ (nm) (log ϵ)
<u>22</u>	306 (3.32), 238 (3.72)	271 (3.01)
<u>23</u>	295 (3.54), 240 _s (3.79)	264 (3.05)
<u>21</u>	306 (3.30), 237 (3.65)	269 (2.98)

Tab.7 UV-Daten von 21, 22 und 23

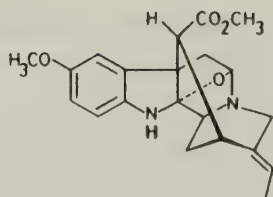
Die Werte legen für 21 die 10-Methoxysubstitution fest.

Wie nicht anders erwartet, zeigte die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung das gleiche Ergebnis (Tabelle 8).

Verbindung	Chemische Verschiebung und Multiplizität der Aromatenprotonen
<u>22</u>	δ =6.75ppm (1H, m, H-4), δ =6.55ppm (2H, m, H-6, 7)
<u>23</u>	δ =6.90ppm (1H, d, H-8), δ =6.25ppm (2H, m, H-9, 11)
<u>21</u>	δ =6.77ppm (1H, m, H-9), δ =6.66ppm (2H, m, H-11, 12)

Tab.8 ¹H-NMR-Daten der Aromatenprotonen von 21, 22 und 23

Die spektroskopischen Untersuchungen führten uns zum Strukturvorschlag 24, dem 10-Methoxypicrinin.



24 (absol. Konf.)

Zur Klärung der absoluten Konfiguration haben wir auch in diesem Fall eine CD-Untersuchung durchgeführt (Abb.10).

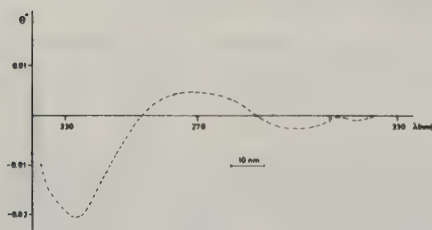


Abb.10 CD-Kurve von
10-Methoxypicrinin (24)

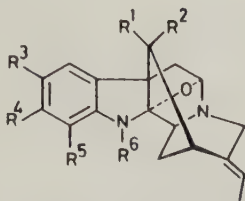
Die CD-Kurve ist mit derjenigen von 10,12-Dimethoxypicrinin(9b) (Abb.6,S.35) nahezu identisch und fordert für das neue Alkaloid die in Formel 24 dargestellte absolute Konfiguration.

10-Methoxypicrinin (24) stellt das zweite bisher bekannte monomethoxysubstituierte Picralin-Alkaloid dar. Als erster Vertreter wurde 1968 von IL'YASOVA et al.¹¹⁵⁾ Vincaricin (25d) (= 12-Methoxypicrinin) aus Vinca erecta beschrieben.

2.3.1.3. Vorkommen von Picralin-Alkaloiden

Als erstes Picralin-Alkaloid wurde 1962 das Picralin (25a) aus Picralima nitida ^{116a)} isoliert. Die Strukturaufklärung gelang BRITTEN und SMITH 1963^{116b)}.

Außer Picralin(25a) sind bis heute weitere sieben Alkaloide dieses Typs bekannt (25a - h).



25 (absol. Konf.)

- | | |
|--|--------------------------------|
| <u>a</u>) $R^1=CH_2OCOCH_3$, $R^2=CO_2CH_3$, $R^3=R^4=R^5=R^6=H$ | Picralin ¹¹⁶⁾ |
| <u>b</u>) $R^1=CH_2OH$, $R^2=CO_2CH_3$, $R^3=R^4=R^5=R^6=H$ | Burnamin ¹¹⁷⁾ |
| <u>c</u>) $R^1=H$, $R^2=CO_2CH_3$, $R^3=R^4=R^5=R^6=H$ | Picrinin ¹⁰⁴⁾ |
| <u>d</u>) $R^1=H$, $R^2=CO_2CH_3$, $R^3=R^4=R^6=H$, $R^5=OCH_3$ | Vincaricin ^{115,118)} |
| <u>e</u>) $R^1=CHO$, $R^2=CO_2CH_3$, $R^3=R^4=R^5=R^6=H$ | Picralinal ¹¹⁹⁾ |
| <u>f</u>) $R^1=CO_2CH_3$, $R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$ | Picralstonin ¹²⁰⁾ |
| <u>g</u>) $R^1=H$, $R^2=CO_2CH_3$, $R^3=R^4=OCH_3$, $R^5=H$, $R^6=CH_3$ | Quaternin ¹¹⁰⁾ |
| <u>h</u>) $R^1=CHO$, $R^2=CO_2CH_3$, $R^3=R^4=R^6=H$, $R^5=OCH_3$ | Vincarinin ¹¹⁸⁾ |

2.3.1.4. MS-Fragmentierung von Picralin-Alkaloiden

10-Methoxypicrinin (24) und 10,12-Dimethoxypicrinin (9b) zeigen im Massenspektrum zwei signifikante Fragmente bei $M^+ - 18$ ME und $M^+ - 99$ ME. Diese Ionen findet man auch in den Literatur-Massenspektren von Picrinin (25c)^{104a)}, Vincaricin (25d)^{115,118)} und Quaternin (25g)¹¹⁰⁾. Strukturvorschläge für die genannten Fragmente sind nicht literaturbekannt.

In Abb. 11 schlagen wir für die Fragmente M^+-18 ME und M^+-99 ME am Beispiel des Picrinins (25c) Strukturen und Bildungswege vor.

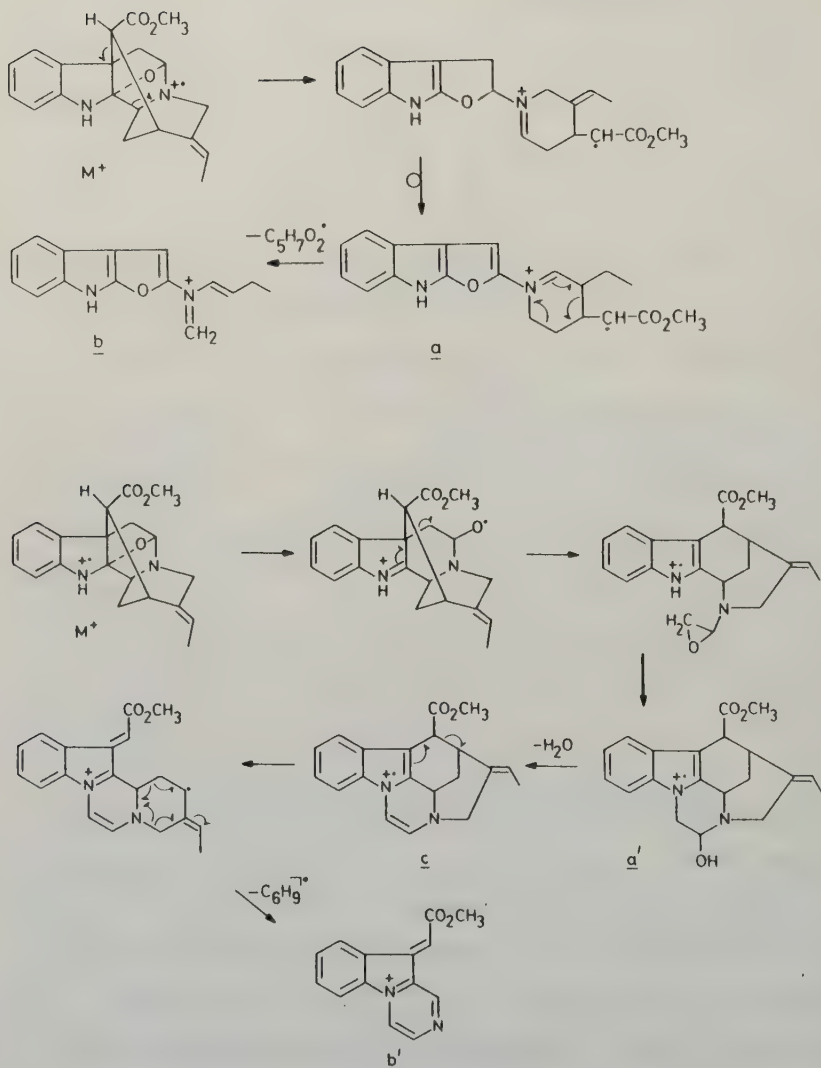


Abb.11 Vorschlag zum MS-Zerfall von Picrinin (25c)

Durch hochauflösende Messung fanden wir, daß im Massenspektrum von 10,12-Dimethoxypicrinin (9b) das Fragment m/e 299 ($M^+ - 99$) aus zwei Ionen der elementaren Zusammensetzungen $C_{17}H_{19}N_2O_3$ (formal Abspaltung von $C_5H_7O_2$ aus M^+) und $C_{16}H_{15}N_2O_4$ (formal Abspaltung von $C_6H_{11}O$ aus M^+) zusammengesetzt ist. Das Mengenverhältnis der beiden Ionen beträgt etwa 7:3.

Für das durch Verlust von $C_5H_7O_2$ aus dem Molekülion entstehende Ion diskutieren wir Struktur b. Leider existiert kein metastabiles Ion, das b mit dem Mutterion verbindet.

Das mit geringerer Intensität vorhandene Ion ($M^+ - C_6H_{11}O$) wird nicht direkt aus dem Molekülion gebildet. Vielmehr erfolgt zunächst eine Umlagerung des Molekülions in eine Struktur, aus der die Abspaltung von Wasser möglich ist. Wir halten a' als Struktur des umgelagerten Molekülions für denkbar; der Verlust von Wasser aus a' unter Bildung von c erscheint plausibel. - Die Beteiligung des indol.-NH an der Wasserabspaltung geht aus dem Massenspektrum von 10,12-Dimethoxypicrinin- d_1 (am Indol-Stickstoff deuteriert) hervor: Hier verliert das Molekülion 19 ME, eine Abspaltung von 18 ME wird nicht beobachtet. - Aus dem Fragment c entsteht dann, nach Umlagerung von c, durch Verlust von C_6H_9 das mit geringerer Intensität als b vorhandene Ion ($M^+ - 99ME$), für das wir Struktur b' in Betracht ziehen.

2.3.2. Alkaloide vom 2-Acylindol-Typ

2.3.2.1. Vobasin (26)

Fraktion C_S³ wurde mittels präp. DC aufgetrennt. Dabei fiel aus Methanol als Hauptkomponente ein Alkaloid ($[\alpha]_D^{20} = -160^\circ$) mit Schmelzpunkt 110 °C und der Elementarzusammensetzung C₂₁H₂₄N₂O₃ an.

UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 315, 240 nm) und IR-Spektrum (Carbonylbanden bei 1725 und 1635 cm⁻¹) wiesen auf ein Alkaloid vom 2-Acylindol-Typ hin¹²¹).

Anhand des Massenspektrums (Abb.12) konnte die Base als Vobasin (26) identifiziert werden (Fragmentierungs-Schema Abb. 19, S. 54)^{122,123}).

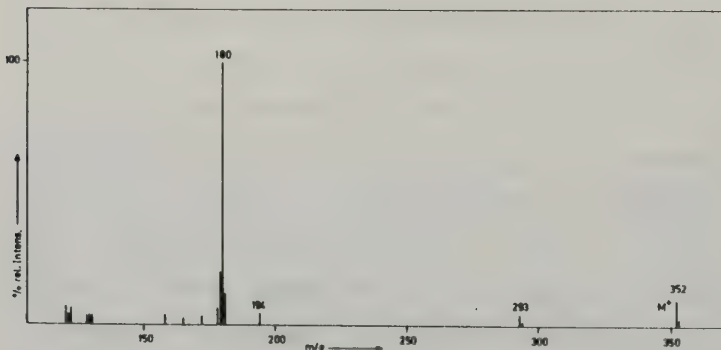
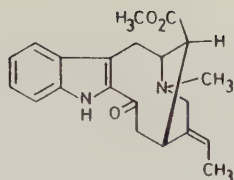
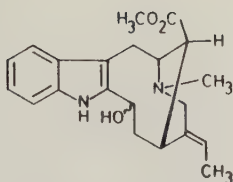


Abb.12 Massenspektrum von Vobasin (26)

Zur Festlegung der absoluten Konfiguration untersuchten wir den Circular dichroismus der isolierten Base. Die CD-Kurve (Abb.20, S.57) war identisch mit der Literaturkurve von Vobasin¹²⁴). 26 entspricht somit der absoluten Konfiguration.



26 (absol.Konf.)



27 (relat.Konf.)

Um unseren Strukturvorschlag 26 auch durch eine chemische Umsetzung zu bestätigen, reduzierten wir 26 mit Natriumborhydrid zu Vobasinol (27). (27 tritt in der Natur als Bestandteil zahlreicher Bisindol-Alkaloide auf¹¹⁾.)

Die spektroskopischen Daten von 27 waren in Übereinstimmung mit den Literaturwerten¹²³⁾.

2.3.2.2. Vincadiffrin (29)

2.3.2.2.1. UV-, IR- und ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung

Das in Tabernaemontana glandulosa mengenmäßig am stärksten vertretene Alkaloid isolierten wir aus Fraktion B_S⁴. Beim Einengen dieser Fraktion fiel ein reines Produkt ($[\alpha]_D^{20} = -109^\circ$) an.

Die schlecht kristallisierende Base (Schmp. 231 - 232 °C) besaß die Elementarzusammensetzung C₂₂H₂₆N₂O₄.

UV- ($\lambda_{\max}$ 315, 240 nm) und IR-Spektrum (Carbonylbanden bei 1725, 1635 cm⁻¹) sprachen für ein Alkaloid vom 2-Acylindol-Typ¹²¹⁾. Eine Bande bei 3350 cm⁻¹ im IR-Spektrum zeigte, daß der indolische Stickstoff nicht substituiert ist.

Im ¹H-NMR-Spektrum (Abb.13), welches dem von Vobasin (26) (Abb.15) sehr ähnlich ist, findet man bei $\delta=9.00$ ppm ein brei-

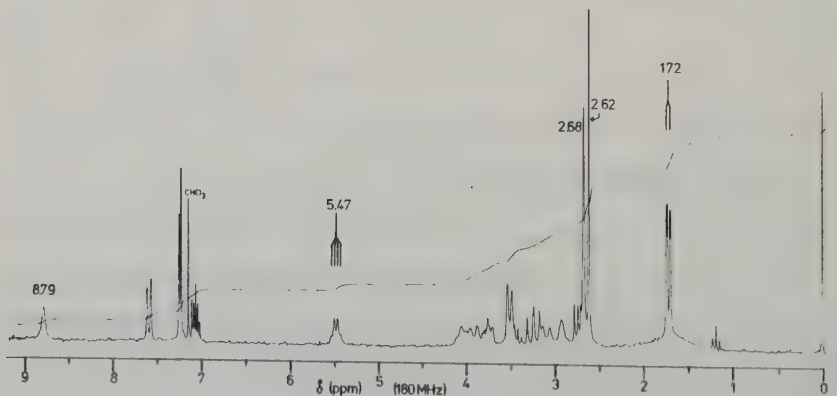
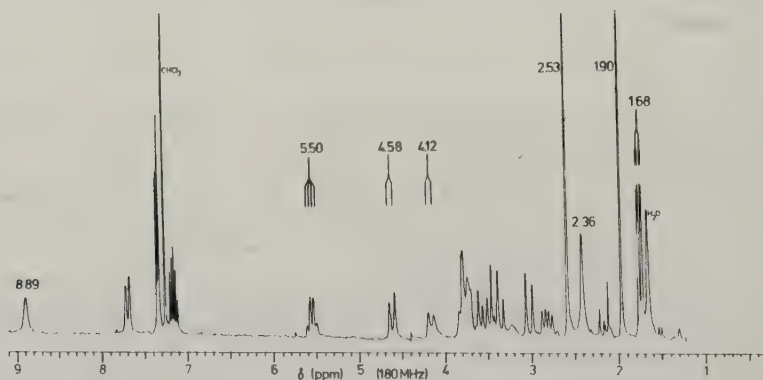
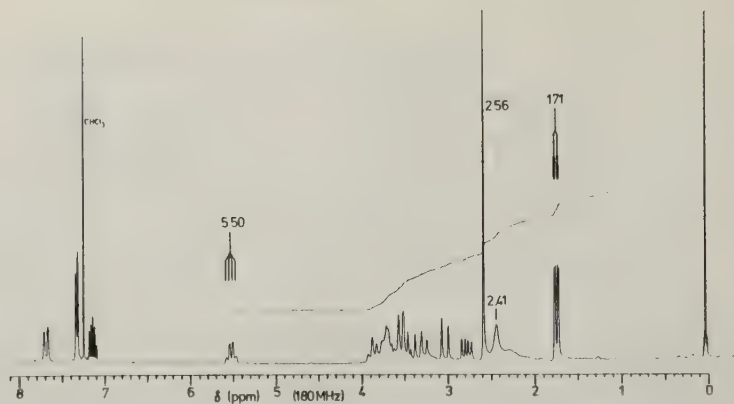


Abb. 13 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von Vincadiffrin (29)

Abb. 14 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von O-Acetylvincadiffrin (30c)

Abb. 15 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von Vobasin (26)

tes Singulett für das indol.-NH. Das Aromatenmuster ($\delta=7.05-7.71$ ppm) entspricht dem von Vobasin.

In beiden Spektren treten die für eine Ethyliden-Gruppierung charakteristischen Signale auf: Abb.13: $\delta=1.71$ ppm(3H,dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=2$ Hz), 5.50ppm(1H,qd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1$ Hz)

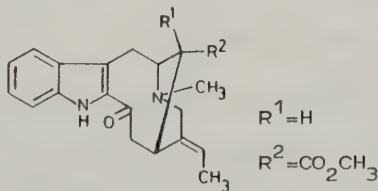
Abb.15: $\delta=1.72$ ppm(3H,dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=2$ Hz), 5.47ppm(1H,qd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1$ Hz).

Als weitere Übereinstimmung erkennt man zwei, je drei Protonen entsprechende Singulett (Abb.13: $\delta=2.41$ und 2.56 ppm; Abb.15: $\delta=2.62$ und 2.68 ppm).

Im Falle des Vobasins (26) wurde von CAVA et al.⁹⁴⁾ gezeigt, daß das Singulett bei höherem Feld der Carbomethoxygruppe an C-16 und das andere Singulett der N-Methylgruppe zuzuordnen ist.

Zum Beweis führte CAVA eine basenkatalysierte Epimerisierung der Estergruppe an C-16 durch. Im

¹H-NMR-Spektrum des hierbei



28 (absol.Konf.)

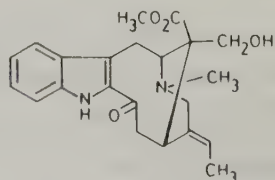
entstehenden epi-Vobasins (28) blieb das Singulett bei $\delta=2.68$ ppm unverändert erhalten, während für die Methylesterprotonen ein Singulett bei $\delta=3.58$ ppm auftrat.

Ursache für die ungewöhnlich hohe Signallage der Esterprotonen im Vobasin (26) ist die unmittelbare Nachbarschaft dieser Gruppe zum Pyrrolring⁹⁴⁾. Durch eine Röntgenstrukturanalyse von Vobasinmethiodid¹²⁵⁾ wurde gezeigt, daß die Estergruppe sehr dicht über dem Pyrrolring liegt. Der Ringstrom des Aromaten bewirkt somit die Verschiebung zu höherem Feld.

Im ^1H -NMR-Spektrum der Abbildung 13 ist das Signal bei $\delta=2.56$ ppm den Methylesterprotonen und das bei $\delta=2.41$ ppm der N_b -Methylgruppe zuzuordnen. (N-Methylgruppen erscheinen im Vergleich zu Methylesterprotonen als verbreiterte Singuletts^{126a)}).

Wir stellten fest, daß das isolierte Alkaloid unter Standardbedingungen ein Monoacetyl-Derivat bildet. Aus dem ^1H -NMR-Spektrum (Abb.14) der acetylierten Base wurde eine zusätzliche Strukturinformation gewonnen: Man erkennt ein AB-System (H_A : $\delta=4.58\text{ppm}$; H_B : $\delta=4.12\text{ppm}$; $J=11$ Hz), das den Methylenprotonen einer $-\text{CH}_2\text{OAc}$ -Gruppierung entspricht^{126b)}. Außer der geminalen Kopplung ist keine weitere Aufspaltung zu sehen. Daher ist es wahrscheinlich, daß diese Gruppe an ein quartäres C-Atom gebunden ist.

Die angeführten spektroskopischen Daten berechtigen zum Strukturvorschlag 29. Dieses Alkaloid wurde in der Natur bisher erst einmal gefunden und Vincadiffin genannt¹²⁷⁾.



29 (absol.Konf.)

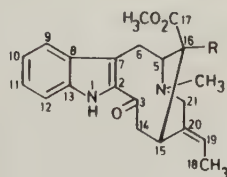
Der von uns gefundene Drehwert sowie der Schmelzpunkt stimmten mit den Literaturwerten gut überein¹²⁷⁾.

2.3.2.2.2. ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchung

Vincadiffin (29) wurde ^{13}C -NMR-spektroskopisch noch nicht untersucht. Daher haben wir von Vincadiffin ^{13}C -NMR-Spektren (proton noise-decoupled und off-resonance) aufgenommen und

mit dem Literaturspektrum von Vobasin (26) verglichen (Tabelle 9) (Numerierung des Kohlenstoff-Gerüsts s. Formel 30)

C(Nr)	Vobasin (<u>30a</u>)	Vincadiffin (<u>30b</u>)
C(2)	133.8(s)	134.8(s)
C(3)	189.9(s)	189.7(s)
C(5)	57.0(d)	57.9(d)
C(6)	20.2(t)	18.3(t)
C(7)	119.9(s)	119.7(s)
C(8)	128.0(s)	128.6(s)
C(9)	120.3(d)	120.3(d)
C(10)	119.9(d)	119.7(d)
C(11)	126.2(d)	126.8(d)
C(12)	111.8(d)	111.9(d)
C(13)	136.4(s)	136.7(s)
C(14)	42.8(t)	43.1(t)
C(15)	30.5(d)	32.9(d)
C(16)	46.2(d)	52.2(s)
C(18)	12.0(q)	12.2(q)
C(19)	120.0(d)	120.9(d)
C(20)	135.8(s)	134.7(s)
C(21)	51.5(t)	51.5(t)
C(22)	-	42.0(t)
C=O	170.9(s)	174.1(s)
OCH ₃	50.1(q)	50.7(q)
NCH ₃	42.2(q)	42.2(q)



30

(absol. Konf.)

a) R= H

b) R= ²²CH₂OH

c) R= CH₂OAc

Tabelle 9 ¹³C-chemische Verschiebungen (ppm) von Vobasin (30a)¹²⁹ und Vincadiffin (30b)

Vergleicht man die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome beider Alkaloide miteinander, so stellt man in den meisten Fällen eine sehr gute Übereinstimmung fest. Signifikante Unterschiede bestehen nur in dem Wert und der Multiplizität für C-16, sowie für das im Vincadiffin (30b) zusätzlich vorhandene

C-22.

Unter Berücksichtigung der "off-resonance"-Daten (in Tab.9 in Klammern) lassen sich die Unterschiede in der Weise interpretieren, daß C-16 außer der Estergruppe noch eine $-CH_2OH$ -Gruppierung trägt.

2.3.2.2.3. MS-Zerfall von Vincadiffin (29)

Die Struktur des Vincadiffins (29) ist mit der MS-Fragmentierung in voller Übereinstimmung.

Allerdings weist das von uns erhaltene Massenspektrum (Abb.16) beträchtliche Unterschiede zu den in der Literatur publizierten Daten auf¹²⁸). Eine Diskussion der Gründe für diese Differenzen soll später erfolgen.

Bildung der Ionen m/e 351 und m/e 309

Im Massenspektrum (Abb.16) sieht man als Ion höchster Masse das Molekülion bei m/e 382, das im Vergleich zum Molekülion im Massenspektrum von Vobasin (26)(Abb.12) wesentlich intensiver ist.

Aus dem Molekülion werden 31 ME (CH_2OH) unter Bildung von m/e 351 abgespalten. Im Massenspektrum von O-Acetylvincadiffin (30c)(Abb.17) tritt das gleiche Ion nach Verlust von 73 ME aus M^+ (m/e 424) auf. Für m/e 351 schlagen wir die Struktur a in Abb.19 vor.

Sehr überraschend ist das Auftreten eines Ions bei m/e 309. Dieses Fragment fehlt in dem einzigen literaturbekannten Massenspektrum von Vincadiffin (29) völlig¹²⁸).

Durch hochauflösende MS wurde die Elementarzusammensetzung von

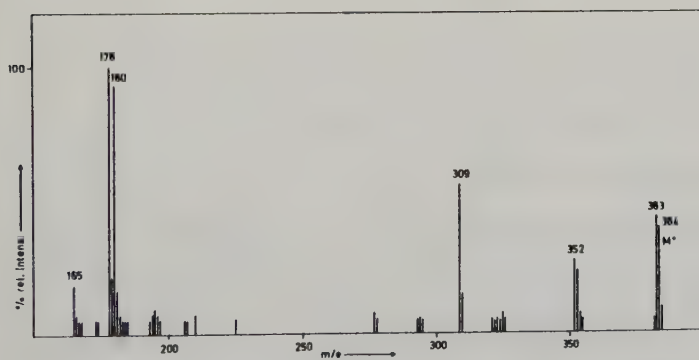
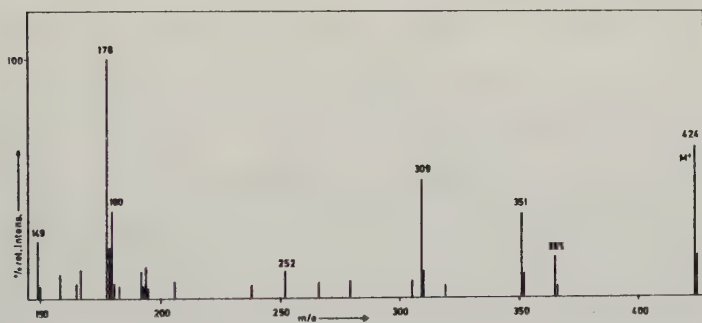
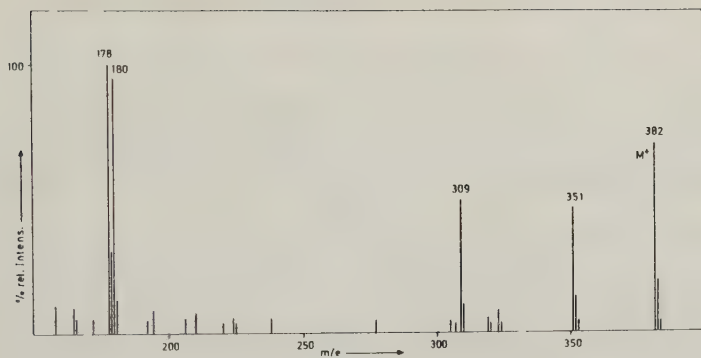


Abb.16 Massenspektrum von Vincadiffrin (29)

Abb.17 Massenspektrum von O-Acetylvincadiffrin (30c)

Abb.18 Massenspektrum von 14,14-D₂-Vincadiffrin (31)

m/e 309 zu $C_{19}H_{21}N_2O_2$ bestimmt: Formal kann dieses Fragment also durch Keteneeliminierung aus m/e 351 entstanden sein. Eine Fragmentierung dieser Art wurde bei 2-Acylindol-Alkaloiden noch nicht beschrieben. Wir haben daher die Bildung von m/e 309 näher untersucht.

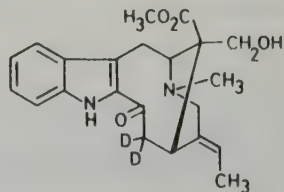
Durch Messung von Vincadifin (29) auf einem einfach fokussierenden Massenspektrometer (VARIAN CH 4) konnte nachgewiesen werden, daß m/e 309 aus m/e 351 entsteht: Denn wir fanden bei m/e 272,0 ein metastabiles Signal, das sich nur diesem Übergang zuordnen läßt.

Von Interesse war nun die Frage, aus welchem Molekülteil die Abspaltung von 42 ME erfolgt:

Betrachtet man die Struktur 30b, so erkennt man, daß die C-Atome 3 und 14 eine Teilstruktur bilden, deren Abspaltung in Form von Keten zumindest formal möglich erscheint. Ein Verlust von 42 ME unter Beteiligung der Estergruppe ist dagegen kaum vorstellbar.

Um zu prüfen, ob die Eliminierung von Keten tatsächlich durch Bruch der Bindungen C-2/C-3 und C-14/C-15 zustande kommt, sollte 14,14- D_2 -Vincadifin (31) synthetisiert und dessen Fragmentierung studiert werden.

Wir stellten 31 durch Behandlung von Vincadifin (29) mit Natrium-methylat in Methanol- d_1 , in Anlehnung an die Synthese von 14,14- D_2 -Vobasin¹²³, dar.



31 (absol.Konf.)

Nach dreimaliger Deuterierung und Rücktausch der im Neutralen

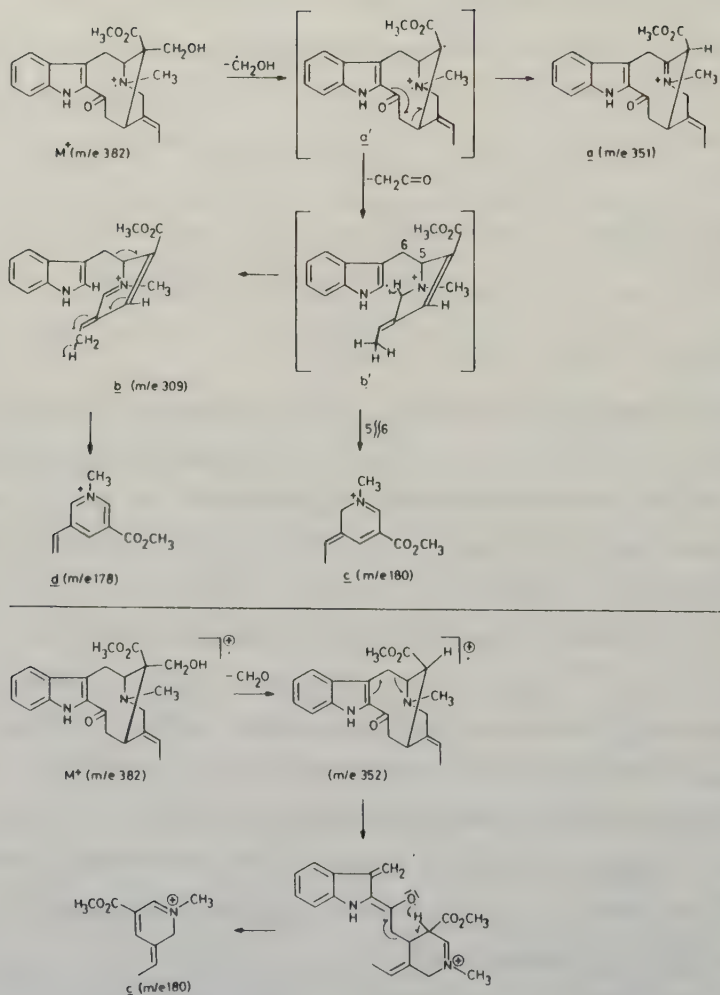


Abb.19 (oben) Vorschlag zum MS-Zerfall von Vincadiffin (29)
(unten) MS-Zerfall von 29 nach HESSE¹²²⁾

Auffassung, daß dieser Prozeß - sofern er tatsächlich eine Rolle spielt - in erster Linie auf massenspektrometrischem Wege erfolgt.

Thermische Zersetzung von Vincadiffin (29) in der Ionenquelle

In den Literaturmassenspektren von Vincadiffin (29) bzw. O-Acetylvincadiffin (30c) wird der base peak bei m/e 180 beschrieben^{128b)}). Ein Ion mit m/e 178 tritt bei 29 nur schwach (ca. 20%), bei 30c stärker (ca. 70% rel. Intens.) in Erscheinung. Das Fragment m/e 309 ist darüberhinaus nicht vorhanden.

Demgegenüber ist in den von uns aufgenommenen Massenspektren beider Basen der base peak bei m/e 178.

Als Ursache dieser Differenzen diskutierten wir die Möglichkeit, daß unter ungünstigen Aufnahmebedingungen (z.B. zu starker thermischer Belastung der Probe in der Ionenquelle) aus Vincadiffin (29) Produkte entstehen, deren Massenspektren das eigentliche Spektrum von 29 überlagern bzw. verfälschen.

Um diese Erklärung zu überprüfen, erhitzen wir eine größere Menge kristallines Vincadiffin (29) im Massenspektrometer auf über 200 °C (vgl. S. 53) und untersuchten daran anschließend die aus dem Massenspektrometer entnommene Restsubstanz chromatographisch:

Neben Vincadiffin (29) waren Vobasin (26) und epi-Vobasin (28) eindeutig nachzuweisen.

In den Massenspektren von Vobasin (26) (Abb. 12) und epi-Voba-

^{+) Das Literatur-MS wurde auf einem VARIAN CH 4 aufgenommen. Ein von uns auf einem solchen Gerät gemessenes Spektrum von 29 war identisch mit Abb. 16.}

sin (28)¹²³) ist überragender base peak m/e 180. Da dieses Ion auch in den Literaturmassenspektren von 29 bzw. 30c base peak ist, erscheint es wahrscheinlich, daß bei der Aufnahme dieser Spektren teilweise thermische Zersetzung der Substanzen eingetreten ist und darin die Ursache der starken Ionen bei m/e 180 gesehen werden kann.

Diese Zersetzung erfolgte bei O-Acetylvincadifin (30c) weniger stark als bei Vincadifin (29), da die erstgenannte Base leichter flüchtig ist und deshalb thermisch weniger belastet wurde.

2.3.2.2.4. Retro-Aldol-Spaltung von Vincadifin (29)

Im Zuge der Strukturuntersuchungen am Vincadifin (29) haben wir dieses Alkaloid auch chemisch in ein bekanntes Alkaloid umgewandelt.

Nach BRAEKMAN et al.¹³²) wurde präparativ eine Retro-Aldol-Spaltung durchgeführt: Wir isolierten in guter Ausbeute eine Verbindung, die in allen geprüften Eigenschaften (DC, ¹H-NMR, MS) mit epi-Vobasin (28) identisch war. Das thermodynamisch weniger stabile Vobasin (26) trat bei dieser Reaktion nicht auf.

2.3.2.2.5. Absolute Konfiguration von 2-Acylindol-Alkaloiden

Wie bereits erwähnt, ist die absolute Konfiguration von Vobasin (26) durch Röntgenstrukturanalyse festgelegt¹²⁵).

Durch Vergleich der bekannten CD-Kurve von Vobasin (26)¹²⁴) und der noch nicht beschriebenen CD-Kurve von Vincadifin (29) (Abb.20) ist es nun möglich, auch die Konfiguration des alicyclischen Molekülteils von 29 in Bezug auf den Chromophor zu

bestimmen (s.Lit.⁸⁹⁾ und Lit.S.34).

Abbildung 20 zeigt die beiden CD-Kurven. Man sieht die sehr gute Übereinstimmung. Damit ist die absolute Konfiguration von Vincadiffin entsprechend Formel 29 festgelegt.

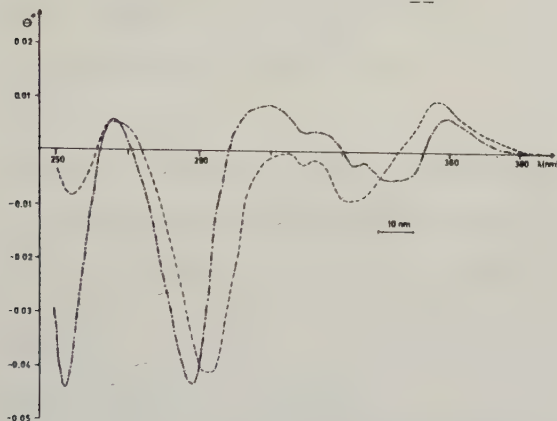


Abb.20 CD-Kurven von Vobasin (26) (---) und Vincadiffin (29) (—)

2.3.2.2.6. Vorkommen von Alkaloiden vom 2-Acylindol-Typ

Alkaloide vom 2-Acylindol-Typ wurden in erster Linie aus Pflanzen des Tribus Tabernaemontaneae isoliert¹¹⁾. Auch als Inhaltsstoffe von Vinca-Arten konnten sie nachgewiesen werden (z.B. Vincadiffin in Vinca difformis¹²⁸⁾,¹¹⁾.

2-Acylindol-Basen (z.B. Vobasinol (27)) kommen auch als Bausteine sogenannter Bisindol-Alkaloide in der Natur vor. Diese sind besonders häufig in Tabernaemontana-Spezies anzutreffen¹¹⁾.

2.3.3. Ein neues Alkaloid vom Strychnos-Typ

Strukturaufklärung von 10-Methoxyakuammicin (36b)

Aus Fraktion C_s² wurden 4 mg eines bisher noch nicht beschriebenen Alkaloids isoliert. Die Base (C₂₁H₂₄N₂O₃; [α]_D²⁰ = -494°) fiel als farbloses Öl an. Kristallisationsversuche blieben erfolglos.

Das UV-Spektrum (λ_{max} 336, 293, 231 nm) zeigte die für β-Anilino-acrylsäureester charakteristische Lage der Absorptionsbanden⁹⁰⁾. Das Maximum bei 336 nm deutete auf einen zusätzlichen Methoxysubstituenten im Aromatenteil hin (im unsubstituierten Chromophor tritt dieses Maximum bei 328 nm auf)¹¹⁾.

Das IR-Spektrum ist mit dem angegebenen Chromophor in Übereinstimmung (indol.-NH: 3350 cm⁻¹; C=O: 1650 cm⁻¹).

Im Massenspektrum (Abb.21) stellt neben dem Moleküllion m/e 352 ein Fragment bei m/e 121 das einzige signifikante Ion dar.

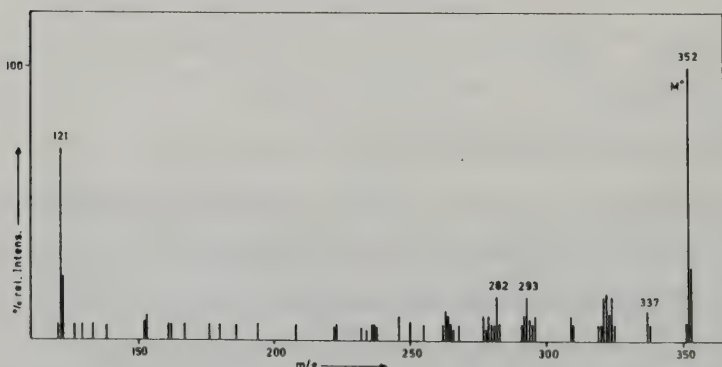
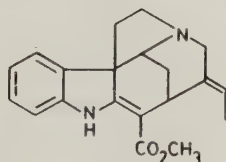


Abb.21 Massenspektrum von 10-Methoxyakuammicin (36b)

Die angeführten Daten sprechen für das Vorliegen eines Alkaloids vom Akuammicin-Typ (34).

Denn auch im Massenspektrum von 34 findet man außer dem Molekülion (m/e 322) nur noch ein weiteres starkes Fragment bei m/e 121¹⁴).



34 (relat. Konf.)

Zur weiteren Klärung der Konstitution haben wir die Base mit Zink und Schwefelsäure reduziert: Diese Methode eignet sich besonders zur Reduktion von Doppelbindungen, die zu einer Estergruppe konjugiert stehen¹³³).

Das Massenspektrum des bei dieser Umsetzung erhaltenen Produkts ist in Abbildung 23 dargestellt.

Zu Vergleichszwecken wurde aus Akuammicin (34) die entsprechende 2,16-Dihydroverbindung 35 (Abb. 22) dargestellt.

Nach Untersuchungen von BIEMANN und DJERASSI¹³⁴) ist das Massenspektrum von 2,16-Dihydroakuammicin (35) sehr strukturausdruckscharf; die auftretenden Schlüsselfragmente sind in Abbildung 22 zusammengestellt.

Wie man dem Massenspektrum von 35 (Abb. 24) und dem Schema in Abbildung 22 entnimmt, existieren mehrere Schlüsselfragmente: Man erkennt zum einen die Ionen a, b und e, die den aromatischen Molekülteil enthalten und zum anderen die Fragmente c und d, die den alicyclischen Teil repräsentieren.

Vergleicht man das Massenspektrum von 2,16-Dihydroakuammicin (35) (Abb. 24) mit dem in Abbildung 23, so stellt man fest, daß in Abbildung 23 alle "aromatischen"-Fragmente (a, b und e)

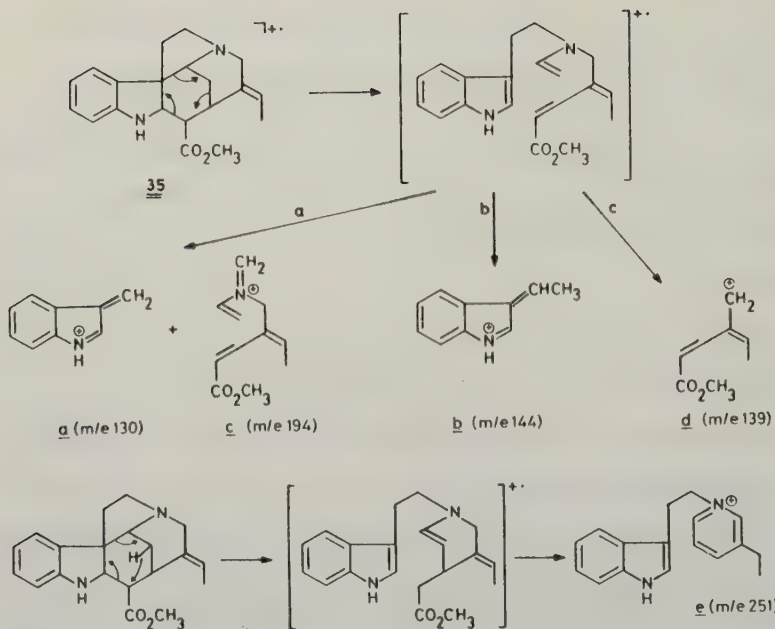
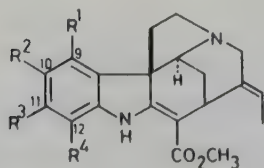


Abb.22 MS-Zerfall von 2,16-Dihydroakuammicin (35) nach ¹³⁴⁾

um 30 ME zu höheren Massen verschoben sind. Die "alicyclischen" Ionen c und d findet man hingegen bei unveränderten Massen. Bei dem von uns isolierten Alkaloid muß es sich daher um ein im Benzol-Teil methoxyliertes Akuammicin (36) handeln.

Wie man der Literatur entnimmt, wurden bisher zwei Methoxyakuammicine in der Natur gefunden: 11-Methoxyakuammicin (36c)¹³⁵⁾ 12-Methoxyakuammicin (36d)¹³⁶⁾.



36 (absol. Konf.)

- a) $R^1 = OCH_3$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$
- b) $R^1 = R^3 = R^4 = H$, $R^2 = OCH_3$
- c) $R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = OCH_3$
- d) $R^1 = R^2 = R^3 = H$, $R^4 = OCH_3$

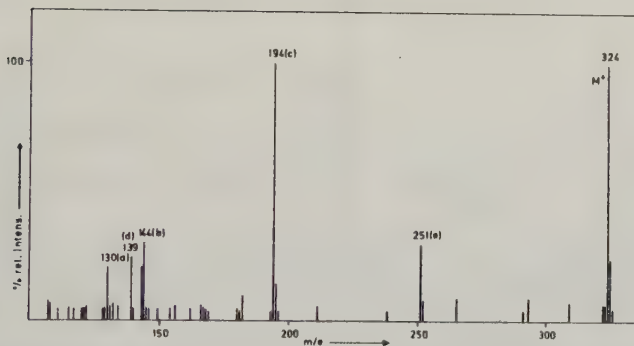
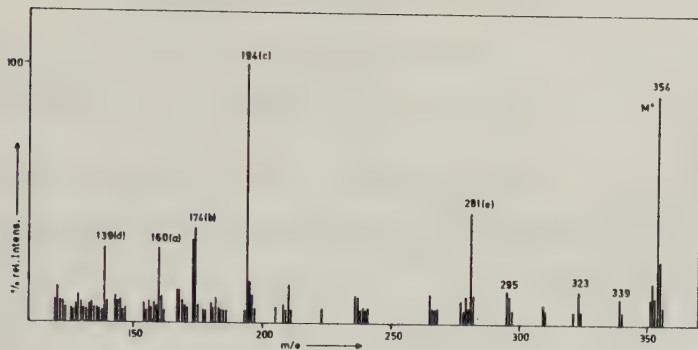


Abb.23 Massenspektrum von 2,16-Dihydro-10-methoxyakuammicin

Abb.24 Massenspektrum von 2,16-Dihydroakuammicin (35)

Wir verglichen die UV-Daten von 36c¹³⁵⁾ und 36d¹³⁶⁾ mit den von uns gefundenen Werten (Tabelle 10).

Man sieht aus der Tabelle 10, daß das aus Tabernaemontana glandulosa isolierte Alkaloid weder mit 36c noch 36d identisch ist (vgl. log.ε).

Als Position der Methoxygruppe kamen daher nur noch die C-Atome 9 oder 10 (36a oder 36b) in Frage. Eine Klärung erhofften wir uns aus dem ¹H-NMR-Spektrum (Abb.25), zumal auch von 36c und 36d

^1H -NMR-spektroskopische Daten bekannt sind^{135,136}).

Alkaloid	λ_{max} (log ϵ) nm
<u>36c</u>	325(3.82), 298(3.84), 252 _s (3.96), 232(4.06)
<u>36d</u>	334(4.42), 292(3.81), 237(4.11)
Alkaloid aus <u>I.glandulosa</u>	336(3.79), 293(3.70), 231(4.06)

Tab.10 UV-Daten von 36c, 36d und dem Alkaloid aus I.glandulosa

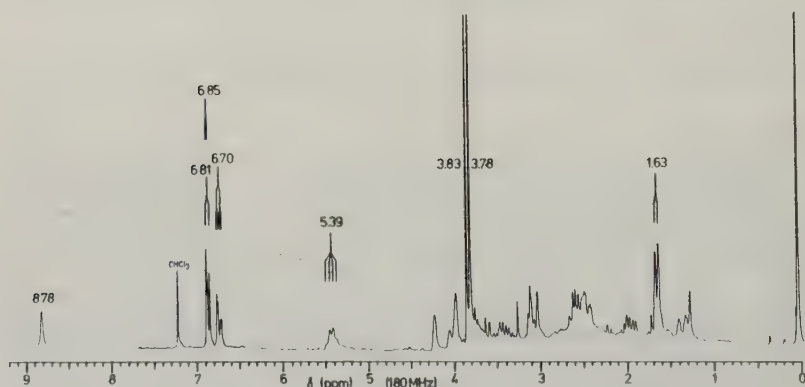


Abb.25 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von 10-Methoxyakuammicin(36b)

Die Analyse des Aufspaltungsmusters der Aromatenprotonen zeigt, daß in diesem Bereich ein ABX-System vorliegt (H_A : δ =6.81 ppm, d, J_{AB} =8 Hz; H_B : δ =6.70 ppm, dd, J_{BA} =8 Hz, J_{BX} = 2 Hz; H_X : δ =6.85 ppm, d, J_{XB} =2 Hz). Dieses Aromatenspektrum kann nur bei Substitution von C-10 oder C-11 zustande kommen. 9-Methoxyakuammicin (36a) scheidet somit als Strukturalternative aus.

Als einzige Struktur blieb die des 10-Methoxyakuammicins (36b) übrig.

Die absolute Konfiguration von 10-Methoxyakuammicin ist im

Sinne der Formel 36b wahrscheinlich, da der Drehwert stark negativ und in der gleichen Größenordnung wie der anderer Alkaloide vom Akuammicin-Typ ist.

Akuammicin-Alkaloide gehören zur Familie der Strychnos-Alkaloide, die außer in Strychnos-Arten (Loganiaceae) hauptsächlich in Vinca-Spezies anzutreffen sind¹¹⁾. Aus Tabernaemontana-Arten wurden nur selten Basen mit diesem Grundgerüst isoliert^{11,14,137)}.

2.3.4. Alkaloide vom Pleiocarpamin-Typ

2.3.4.1. Pleiocarpamin (37)

Aus Fraktion C_s³ wurden durch präp. DC 3 mg eines farblosen Öls (C₂₀H₂₂N₂O₂; $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$) isoliert.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 286, 229 nm) wies auf einen im Benzolteil unsubstituierten Indolchromophor hin¹³⁸⁾.

Im IR-Spektrum war bei 1725 cm⁻¹ eine Carbonylabsorption zu erkennen. Es war keine Bande für ind.-NH vorhanden; dieses Stickstoffatom mußte daher einen zusätzlichen Substituenten tragen.

Das Massenspektrum (Abb.26) zeigt das Molekülion bei m/e 322 (base peak) und ausgeprägte Abspaltung von 59 ME (CO₂CH₃) zu m/e 263. Bei m/e 180 beobachtet man ein weiteres relativ intensives Fragment der elementaren Zusammensetzung C₁₃H₁₀N.

Die gute Übereinstimmung des Massenspektrums (Abb.26) mit dem in der Literatur publizierten Massenspektrum von Pleiocarpamin (37) veranlaßte uns, unter diesem Gesichtspunkt auch das

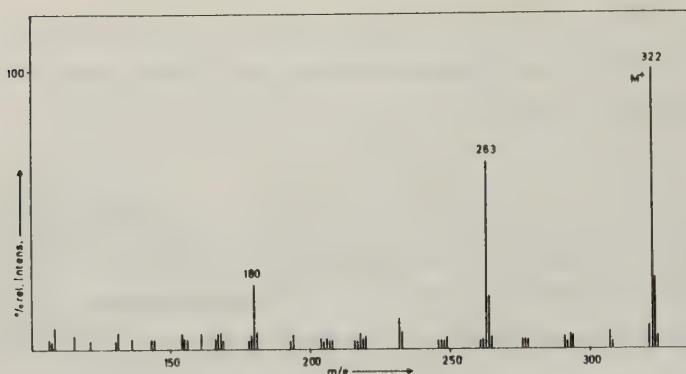


Abb.26 Massenspektrum von Pleiocarpamin (37)

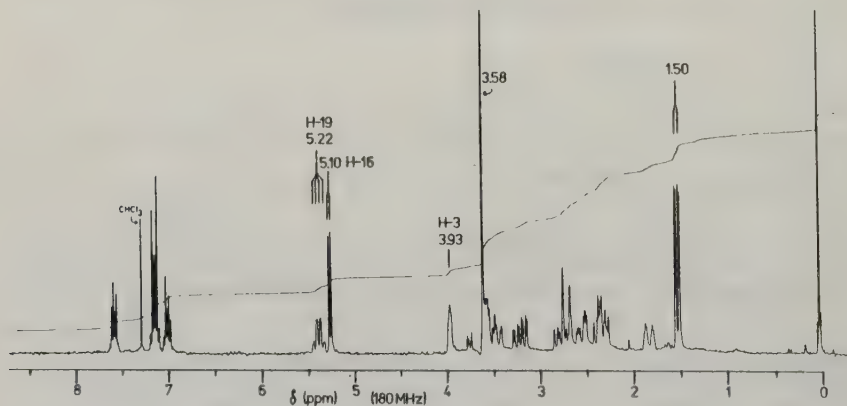


Abb.27 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von Pleiocarpamin (37)

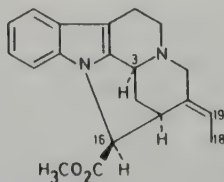
^1H -NMR-Spektrum mit dem Literatur-Protonenresonanzspektrum zu vergleichen¹³⁹).

Auch die ^1H -NMR-Spektren zeigten keine Unterschiede.

Der von uns gemessene Drehwert

des Alkaloids war mit dem Litera-

turwert von Pleiocarpamin identisch. 37 stellt daher die absolute Konfiguration dar.



37 (absol. Konf.)

2.3.4.2. Fluorocarpamin (38)

Durch mehrfache präp. DC wurde aus Fraktion B_S³ ein gelbes, öliges Alkaloid (C₂₀H₂₂N₂O₃; [α]_D²⁰ = +156°) isoliert.

Im UV-Spektrum (λ_{max} 399, 257, 235 nm) war ein Pseudoindoxylchromophor zu erkennen⁹⁰).

IR-Banden bei 1745 cm⁻¹ und 1710 cm⁻¹ zeigten zwei Carbonylfunktionen an. Es war keine Absorption für ind.-NH auszumachen.

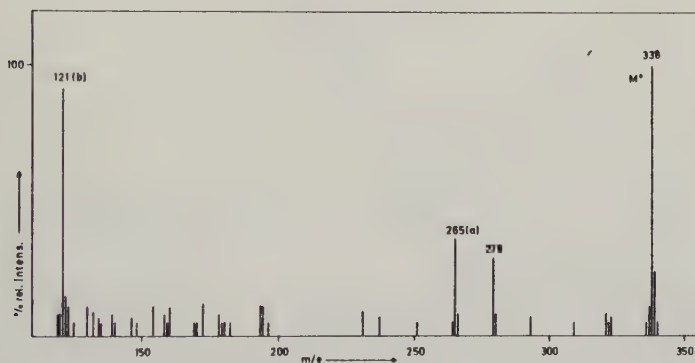
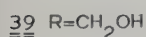
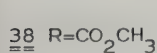
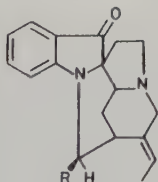


Abb.28 Massenspektrum von Fluorocarpamin (38)

Anhand des Massenspektrums (Abb.28) leiteten wir für die Base die Konstitution 38 ab. Dieses bereits beschriebene Alkaloid wird als Fluorocarpamin bezeichnet¹⁴⁰).



(relat.Konf.)



Man erkennt im Massenspektrum (Abb. 28) eine Abspaltung von 59 ME (CO₂CH₃) aus dem Molekülion (m/e 338) zu m/e 279. Für die Schlüsselfragmente m/e 265 und m/e 121 werden in der Literatur (in Anlehnung an die Fragmentierung von Norfluorocurin (39)) die Strukturen a

und b der Abbildung 29 diskutiert¹⁴⁰⁾.

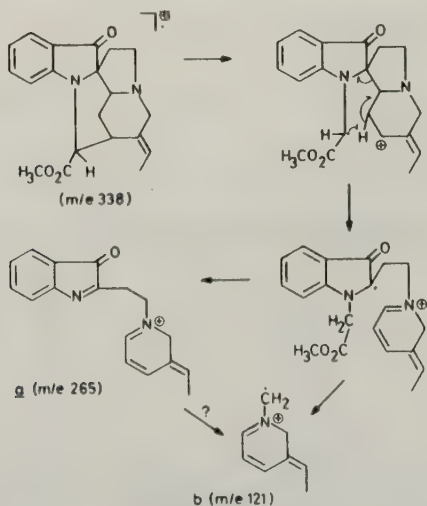


Abb.29 MS-Zerfall von Fluorocarpamin¹⁴⁰⁾

Außer UV- und Massenspektrum sind von 38 keine spektroskopischen Daten literaturbekannt. Daher wurde 38 von uns auch ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht (Abb.30).

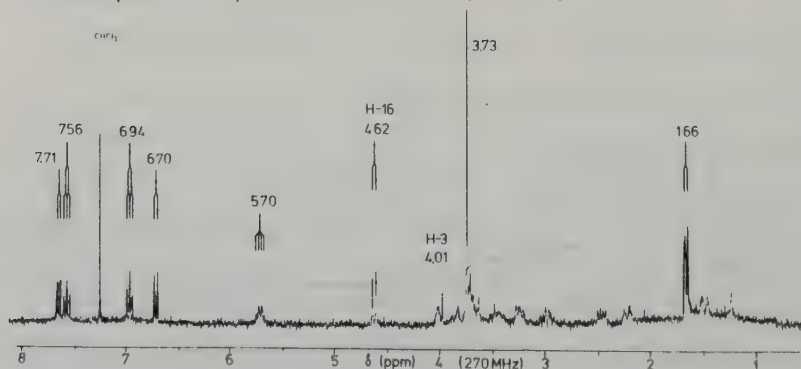


Abb.30 ¹H-NMR-Spektrum (180 MHz) von Fluorocarpamin (38)

Man erkennt im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.30) die Signale von vier vicinalen Aromatenprotonen ($\delta=6.70 - 7.71$ ppm). Bei $\delta=3.73$ ppm erscheint eine Carbomethoxygruppe. Die Protonen der Ethylidengruppe sind bei $\delta=1.66$ ppm (3H, dd, $J_1=7$ Hz, $J_2=1.5$ Hz) und $\delta=5.70$ ppm (1H, qd, $J_1=7$ Hz, $J_2=1$ Hz) zu sehen. Ein Dublett bei $\delta=4.62$ ppm ($J=9$ Hz) ist H-16, ein nicht aufgelöstes Multiplett bei $\delta=4.01$ ppm H-3 zuzuordnen (vgl. Lit.¹³⁹⁾).

Leider existieren keine Arbeiten über die Festlegung der Konfiguration an C-2 bei Pseudoindoxylen des Pleiocarpamin-Typs. HESSE et al.¹³⁹⁾ schlugen für die Konfiguration an C-16 von Norfluorocurin aufgrund biogenetischer Überlegungen Formel 39 vor. Als Argument für die Konfiguration in 39 wurde das gemeinsame Vorkommen von 39 und Pleiocarpamin (37), dessen Konfiguration an C-16 gesichert ist, in Pleiocarpa mutica BENTH. angeführt ¹³⁹⁾.

Da in Tabernaemontana glandulosa neben Fluorocarpamin (38) auch Pleiocarpamin (37) vorkommt, halten wir die in 38 dargestellte Konfiguration an C-16 für diskutabel.

2.3.4.3. Vorkommen von Alkaloiden des Pleiocarpamin-Typs

Pleiocarpamin (37) wurde erstmals aus den Wurzeln von Pleiocarpa mutica BENTH. isoliert¹⁴¹⁾.

In Hunteria eburnea, Gonioma kamassi, Vallesia dichotoma und Pleiocarpa pycnantha var. pycnantha konnte es ebenfalls nachgewiesen werden¹¹⁾.

Fluorocarpamin (38) wurde erst einmal in der Natur gefunden. KASCHNITZ und SPITELLER¹⁴⁰⁾ fanden diese Base in geringer Menge in der Rinde von Gonioma kamassi.

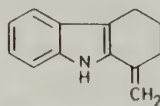
2.3.5. Ein Alkaloid vom Apparicin-Typ

Apparicin (41)

Aus Fraktion C_S⁵ gewannen wir mittels präp. DC in sehr geringer Menge (ca. 1 mg) ein Alkaloid der Zusammensetzung C₁₈H₂₀N₂. Die Base ($[\alpha]_D^{20} = -140^\circ$) fiel als farbloses Öl an.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 312, 302, 230 nm) machte das Vorliegen eines Chromophors vom Ulein-Typ (40) wahrscheinlich¹¹⁾.

Dem IR-Spektrum war bei 3350 cm⁻¹ eine Bande für ind.-NH zu entnehmen.



40

Im Massenspektrum (Abb.31) findet man das Molekülion bei m/e 264. Das Alkaloid zeigt nur eine geringe Fragmentierungstendenz. Strukturcharakteristische Schlüsselfragmente sind nicht vorhanden.

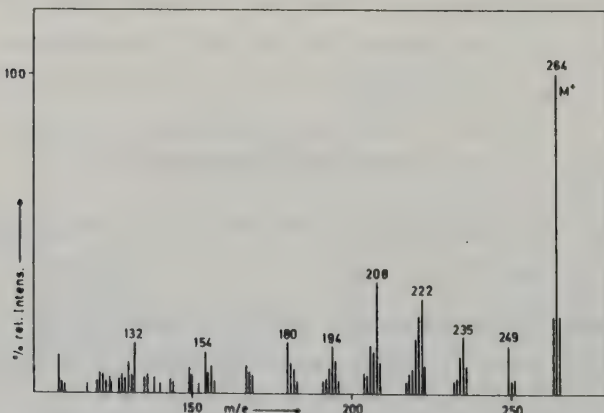


Abb.31 Massenspektrum von Apparicin (41)

Wertvollere Erkenntnisse brachte das ¹H-NMR-Spektrum (Abb.32).

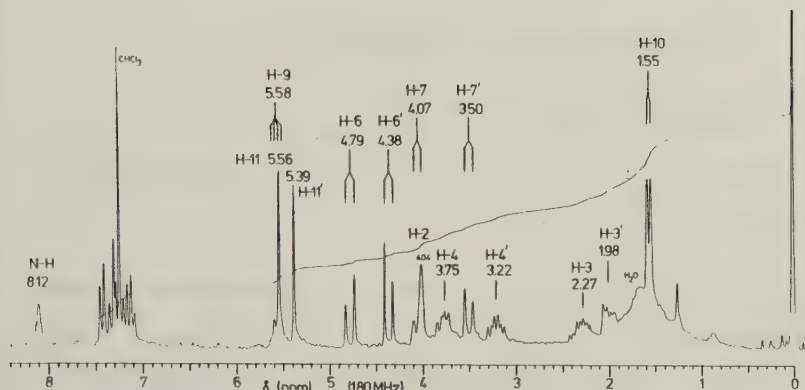
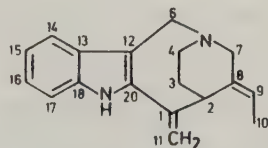


Abb.32 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von Apparicin (41)

Unter Hinzuziehung von Doppelresonanzversuchen wurde für die vorliegende Base die Struktur des Apparicins (41) abgeleitet.



41 (relat.Konf.)

Die von uns gefundenen spektroskopischen Daten stimmten gut mit den in der Literatur publizierten Werten überein¹⁴²⁾. Der Drehwert entspricht dem von (-)-Apparicin¹⁴²⁾.

41 stellt die relative Konfiguration des Alkaloids dar. Über die absolute Konfiguration an C-2 ist unseres Wissens nichts bekannt.

(-)-Apparicin wurde schon aus vielen Apocynaceen, auch Tabernaemontana-Arten, isoliert¹¹⁾.

(+)-Apparicin konnte in der Natur bisher nur einmal - in Aspidosperma dasycarpon - gefunden werden¹⁴³⁾.

Auf die Biogenese von Apparicin (41) - zwischen Indolring und Stickstoff befindet sich nur ein C_1 -Baustein - wird im Rahmen der Biogenesebetrachtungen eingegangen.

2.3.6. Alkaloide vom Quebrachamin-Typ

2.3.6.1. Conoflorin (44)

Aus Fraktion A_b³ kristallisierte eine Base (C₁₉H₂₄N₂O; [α]_D²⁰ = +23°) vom Schmelzpunkt 165 - 167 °C.

Das UV-Spektrum (λ_{max} 293, 286, 229 nm) wies auf einen unsubstituierten Indolchromophor hin⁹⁰⁾.

Im IR-Spektrum war indol.-NH-Absorption bei 3450 cm⁻¹ zu erkennen. Eine Carbonylbande war nicht vorhanden.

Die Base war nicht acetylierbar und besaß nur ein mit Deuteromethanol austauschbares Proton (ind.-NH). Der Sauerstoff mußte daher in Form einer Etherfunktion gebunden sein.

Durch Reduktion mit LiAlH₄ erhielten wir zwei Produkte, die durch präp. DC getrennt wurden. Beide Reduktionsprodukte besaßen die gleiche elementare Zusammensetzung C₁₉H₂₆N₂O. Ihre UV-Spektren waren identisch und von der nichtreduzierten Base nicht zu unterscheiden. Die Reaktionsprodukte hatten nunmehr zwei mit Deuteromethanol austauschbare Protonen und konnten unter den üblichen Bedingungen monoacetyliert werden: Es mußte sich daher um zwei isomere Alkohole handeln.

Das Massenspektrum des unpolareren Alkohols ist in Abbildung 33 dargestellt (das MS des polareren Alkohols ist praktisch identisch mit Abb.33). Es zeichnet sich durch eine charakteristische Fragmentierung aus und ist gut korrelierbar mit einem Alkaloid vom Quebrachamin-Typ (42).

Der MS-Zerfall von 42 war Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen,

deren Ergebnisse in Abb.35 zusammengefaßt sind¹⁴⁴⁾.

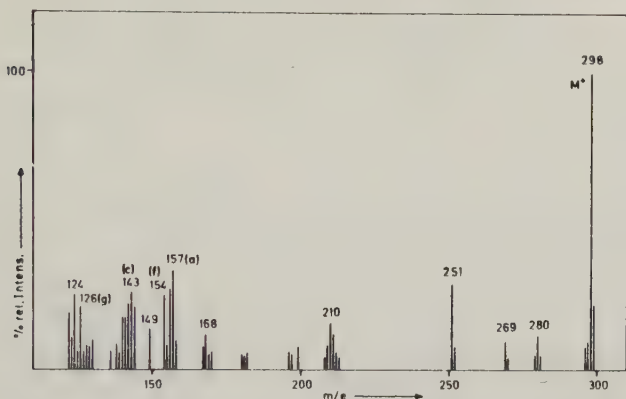
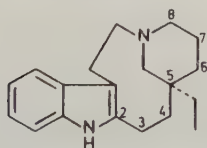
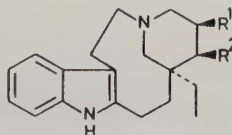


Abb.33 Massenspektrum des unpolareren Reduktionsprodukts



42 (absol.Konf.)



43 (absol.Konf.) a) $R^1=H, R^2=OH$
b) $R^1=OH, R^2=H$

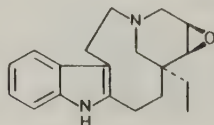
Man erkennt in Abbildung 35 zwei Gruppen von Schlüsselfragmenten: einerseits die Ionen a (m/e 157), b (m/e 156), c (m/e 143) und d (m/e 144), die den Indolteil des Moleküls enthalten und andererseits die Fragmente e (m/e 124), f (m/e 138) und g (m/e 110), die aus dem alicyclischen Molekülteil gebildet werden.

In Abbildung 33 findet man die Fragmente a, b, c und d bei unveränderter Masse wieder. Die Ionen e, f und g sind um 16 ME zu höheren Massen (m/e 140, 154 und 126) verschoben; die im Reduktionsprodukt neu entstandene Hydroxylfunktion muß sich daher im alicyclischen Molekülteil von 42 befinden.

Da bei der Reduktion des ursprünglich vorhandenen Alkaloids

zwei isomere Basen entstanden sind, kann es sich bei der sauerstoffhaltigen Gruppe im nativen Alkaloid nur um einen Epoxidring handeln. Dieser muß im Hinblick auf die Schlüsselfragmente e, f und g an den Positionen 6,7 oder 7,8 (vgl. 42) lokalisiert sein.

Im Conoflorin (44)¹⁴⁵ (oder auch Voaphyllin genannt¹⁴⁶) wurde ein entsprechendes Quebrachamin-Alkaloid mit einer Epoxidgruppe an C-6 und C-7 bereits beschrieben.



Wir verglichen das von uns gemessene

Massenspektrum (Abb.34) mit 44 (absol.Konf.) dem Literaturspektrum von 44 und fanden völlige Übereinstimmung¹⁴⁶).

Das Massenspektrum (Abb.34) zeigt neben den "Quebrachamin-Fragmenten" a, b, c und d intensive Ionen bei m/e 122 und 140, deren Bildung im Zuge der Fragmentierung wie in Abbildung 36 formuliert wird^{145a}).

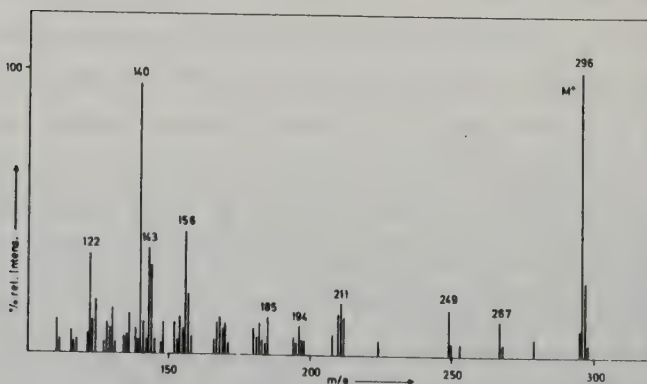


Abb.34 Massenspektrum von Conoflorin (44)

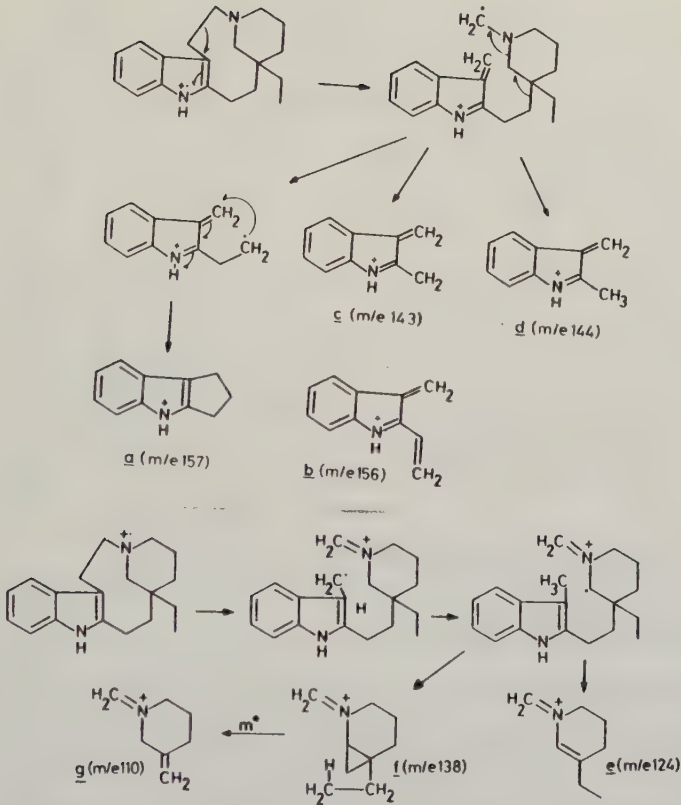


Abb.35 MS-Zerfall von Quebrachamin (42)¹⁴⁴

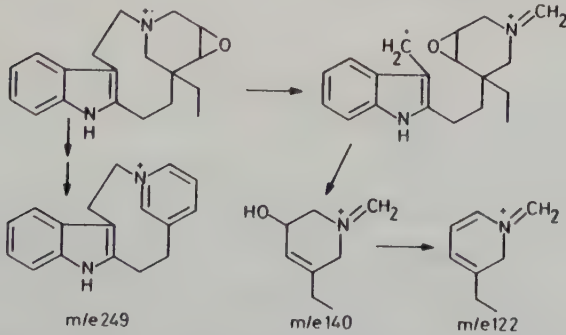


Abb.36 MS-Zerfall von Conoflorin (44)^{145a}

Die absolute Konfiguration des aus Tabernaemontana glandulosa isolierten Alkaloids wird durch die Struktur 44 beschrieben, denn der Drehwert war mit dem Literaturwert identisch¹⁴⁵⁾. Auch die Drehwerte der durch Reduktion von Conoflorin (44) gewonnenen Alkohole 43a und 43b stimmten mit den publizierten überein¹⁴⁶⁾.

(Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an C-5 wurde Conoflorin (44) von DUGAN et al.¹⁴⁵⁾ in (+)-Quebrachamin (42), dessen absolute Konfiguration bekannt war^{109b)}, umgewandelt. Die Festlegung der Konfiguration an C-6 bzw. C-7 erfolgte nach der Methode von HOREAU^{147,145)}.)

2.3.6.2. Ein neues Alkaloid vom Quebrachamin-Typ

2O-Hydroxyconoflorin (46)

Neben Conoflorin (44) konnten wir aus Fraktion A_b³ durch präp. DC 0.3 mg eines farblosen Öls (C₁₉H₂₄N₂O₂, [α]_D²⁰=positiv) gewinnen.

Die Base war deutlich polarer als 44, zeigte aber mit Ce(IV)-Reagens die gleiche Anfärbereaktion (rosa, nach einigen Tagen tiefviolett werdend.)

Das UV-Spektrum entsprach einem unsubstituierten Indolchromophor (λ_{max} 292, 286, 230 nm)⁹⁰⁾.

Im sehr komplizierten ¹H-NMR-Spektrum waren zu erkennen: indol.-NH (δ=1.60ppm,s); Aromatenmultiplett (δ=7.05 - 7.50 ppm,4H); Methyldublett (δ=1.60 ppm,d, J=7 Hz).

Im Massenspektrum (Abb.37) tritt das Molekülion bei m/e 312 auf.

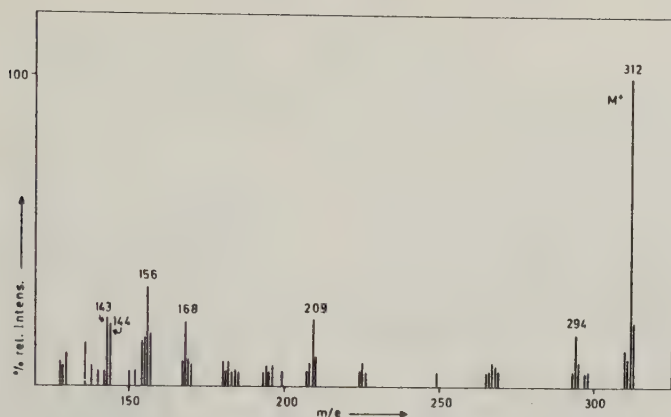


Abb.37 Massenspektrum von 20-Hydroxyconoflorin (46)

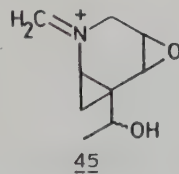
Die Verbindung zeigt nur geringe Fragmentierungstendenz und Ähnlichkeit mit dem MS-Zerfall von Conoflorin (44). Im Vergleich zu 44 liegt das Molekülion um 16 ME zu höheren Massen verschoben, was einer zusätzlichen Hydroxylgruppe entsprechen würde. Aus dem Molekülion erfolgt der Verlust von 15 ME (CH_3), 18 ME (H_2O) (metastabiles Ion bei m/e 276.9) und 45 ME (CH_3CHOH). Eine Abspaltung von 29 ME, wie beim Conoflorin (44), tritt nicht auf.

Im unteren Massenbereich erkennt man die "Quebrachamin-Fragmente" m/e 143, 144, 156 und 157 (vgl. Abb.35). Die im Massenspektrum von Conoflorin (44) (Abb.34) vorhandenen starken Ionen m/e 122 und 140 sind nach m/e 138 und 156 geschiftet.

Für das Ion m/e 168 könnte man die Konstitution 45, entsprechend der Fragmentierung von 42 (Abb.35), formulieren.

Leider konnten wegen Substanzmangels

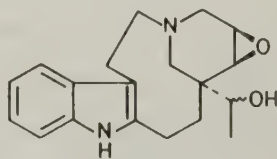
die elementaren Zusammensetzungen der Ionen im unteren Massen-



bereich nicht alle bestimmt werden.

Die vorliegenden spektroskopischen Daten reichen jedoch zum Strukturvorschlag 46 (=20-Hydroxyconoflorin) aus.

Während man aus biogenetischen Gründen für die Epoxid- sowie Ethylgruppe die gleiche absolute Konfiguration wie im Conoflorin (44) annehmen kann, läßt sich über die sterische Anordnung an C-20 keinerlei Aussage machen.



46 (relat.Konf.)

Ein Alkaloid der Struktur 46 wurde bislang noch nicht beschrieben.

2.3.6.3. Vorkommen von Alkaloiden des Quebrachamin-Typs

Quebrachamin-Alkaloide wurden besonders häufig in Aspidosperma und Vinca-Arten angetroffen¹¹⁾.

Conoflorin (44) wurde erstmals 1967 in Conopharyngia longiflora¹⁴⁵⁾ gefunden. Auch in zwei Tabernaemontana-Arten (I.chippi²³⁾ und I.undulata⁵⁵⁾) konnte 44 nachgewiesen werden.

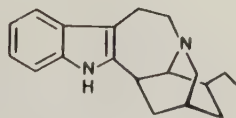
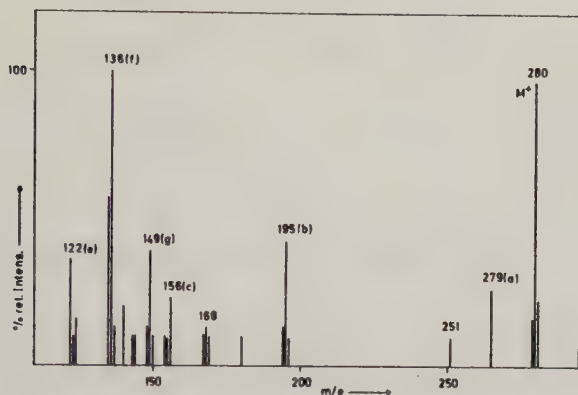
2.3.7. Iboga-Alkaloide

2.3.7.1. Ibogamin (47)

Aus Fraktion D_S⁶ isolierten wir durch SC an Kieselgel eine in farblosen Nadeln kristallisierende Base von Schmelzpunkt 161 - 162 °C (C₁₉H₂₄N₂; [α]_D²⁰ = -54°).

Das UV-Spektrum (λ_{max} 293, 285, 228 nm) zeigte die Gegenwart eines unsubstituierten Indolchromophors an⁹⁰⁾.

Anhand ihres Massenspektrums (Abb.38) konnte die Base als Ibogamin (47) identifiziert werden.



47

(absol.Konf.)

Abb.38 Massenspektrum von Ibogamin (47)

Ibogamin (47) repräsentiert das Grundgerüst der Iboga-Alkaloide. Da in der vorliegenden Arbeit zahlreiche Iboga-Basen isoliert wurden, soll hier auf den MS-Zerfall von 47 näher eingegangen werden.

Das massenspektrometrische Verhalten der Alkaloide vom Ibogamin-Typ wurde von BIEMANN und SPITELLER¹⁴⁸⁾ zunächst am Beispiel des Ibogains (48) (=12-Methoxyibogamin) untersucht.

Durch hochauflösende Massenspektrometrie und spezifische Deuteriummarkierungen an den C-Atomen 18, 19 und 20 konnten die Strukturen der entstehenden Fragmente abgeklärt und ein Zerfallsschema erstellt werden, das später von DJERASSI et al.¹⁴⁹⁾ und THOMAS¹⁵⁰⁾ allerdings teilweise korrigiert werden mußte.

Der heute akzeptierte Zerfallsmechanismus ist in Abb.39 dargestellt.

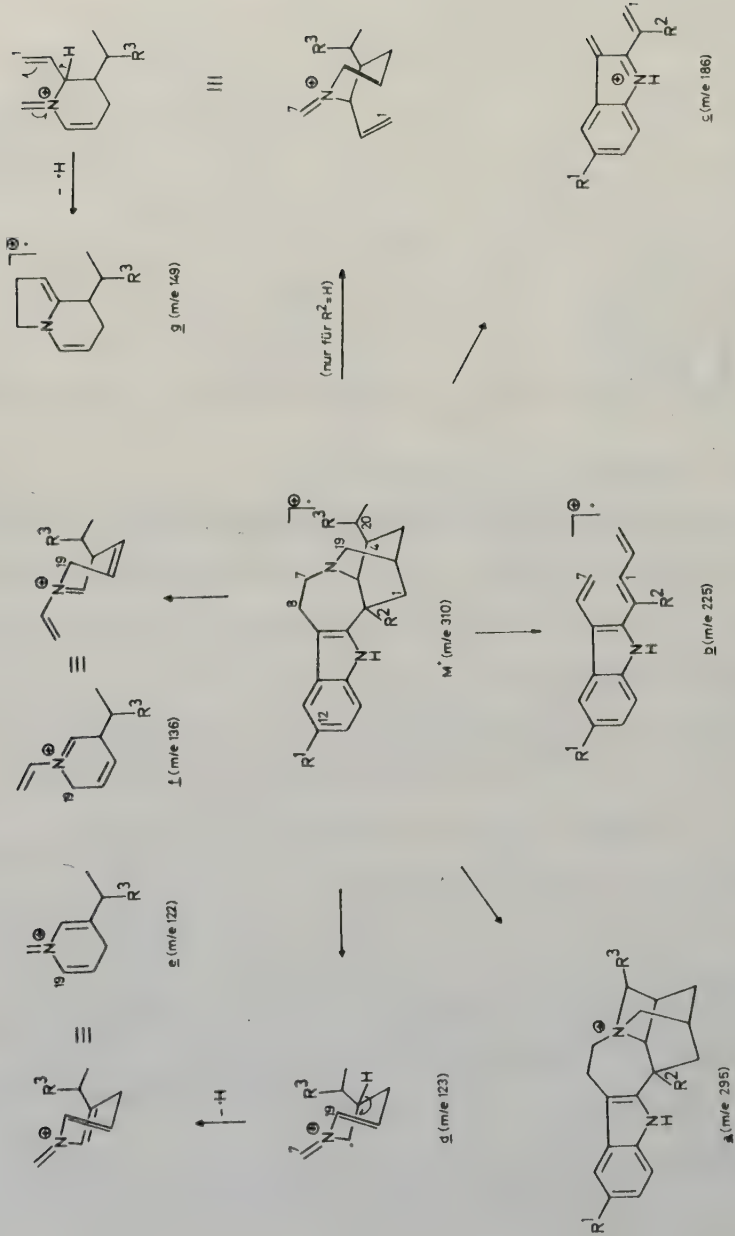


Abb. 39 MS-Zerfall von Ibogamin-Alkaloiden 148-150)
 die m/e-Werte beziehen sich auf Ibogain (48) R¹=OCH₃, R²=R³=H

Wie man der Abbildung 39 entnimmt, bilden sich im Zuge der Fragmentierung zwei Gruppen von Bruchstücken: Die eine enthält den Indolteil (b, c), die andere den alicyclischen Teil (d, e, f, g) des Moleküls.

Im Massenspektrum (Abb.38) der von uns isolierten Base sind die Fragmente b und c im Vergleich zu Ibogain (48) um 30 ME zu tieferen Massen verschoben. Dies entspricht dem Ersatz der Methoxygruppe gegen Wasserstoff.

Die absolute Konfiguration der Iboga-Alkaloide wurde durch Röntgenstrukturanalyse von (+)-Coronaridinhydrobromid¹⁵¹⁾ und vergleichende CD-Messungen¹⁵²⁾ geklärt.

47 stellt die absolute Konfiguration von Ibogamin dar. Der Drehwert der aus Tabernaemontana glandulosa gewonnenen Base stimmte mit dem Literaturwert von 47¹¹⁾ überein.

2.3.7.2. Ibogain (48)

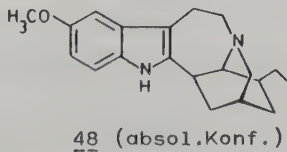
In sehr geringer Menge wurde aus Fraktion D_S⁶ durch mehrfache präp. DC eine Base ($[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$) der elementaren Zusammensetzung C₂₀H₂₆N₂O isoliert.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 300, 228 nm) sprach für einen im Benzolkern methoxylierten Indolchromophor⁹⁰⁾.

Das Massenspektrum (Abb.40) ist identisch mit dem von Ibogain (48)¹⁴⁸⁾.

Durch Vergleich mit authentischem

Ibogain (Fa.ROTH,Karlsruhe) wurde die Identität bestätigt und die absolute Konfiguration der Base entsprechend 48 festgelegt.



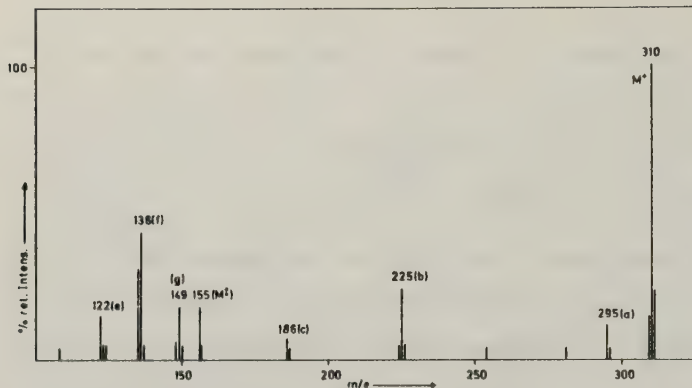


Abb.40 Massenspektrum von Ibogain (48)

2.3.7.3. Coronaridin (50)

Aus Fraktion D_S^6 wurde durch SC an Kieselgel ein unpolares Alkaloid der elementaren Zusammensetzung $C_{21}H_{26}N_2O_2$ gewonnen.

Die Base ($[a]_D^{20} = -6^\circ$) ließ sich nicht kristallisieren. Mit methanolischer Salzsäure gelang es aber, ein kristallines Hydrochlorid zu erhalten (Zers. $200 - 205^\circ C$).

Das UV-Spektrum (λ_{max} 293, 285, 228 nm) wies auf einen im Benzolkern unsubstituierten Indolchromophor hin¹³⁸).

Durch das IR-Spektrum wurde die Gegenwart einer (Ester?) Carbonylbande (1725 cm^{-1}) belegt.

Im 1H -NMR-Spektrum (Abb.41) erkennt man eine ind.-NH-Gruppe ($\delta = 7.73\text{ ppm, s}$), eine Methoxygruppe ($\delta = 3.69\text{ ppm, s}$) und das Methyldublett ($\delta = 0.89\text{ ppm, d, J} = 7\text{ Hz}$) einer Ethylgruppierung.

Das Massenspektrum (Abb.42) entspricht einem Alkaloid vom Ibogamin-Typ (47).

Vergleicht man Abb.42 mit dem Massenspektrum von Ibogamin (Abb.38) so findet man das Molekülion und die Fragmente b und c

(vgl. Abb. 39) um 58 ME zu höheren Massen verschoben. Da, wie aus dem UV-Spektrum folgt, der Aromat nicht substituiert ist, muß R^2 mit einer Methylestergruppe identisch sein.

Dies steht im Einklang mit dem Auftreten eines Ions bei m/e 148, dem nach DJERASSI¹⁵³⁾ die Konstitution 49 zukommt: Denn die Bildung von m/e 149 (wie im MS von Ibogain (48)) (Abb. 40) ist nur für $R^2=H$ möglich¹⁵³⁾.

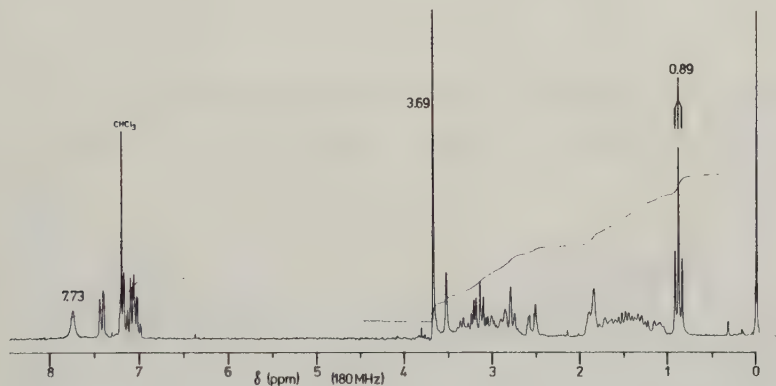


Abb. 41 1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von Coronaridin (50)

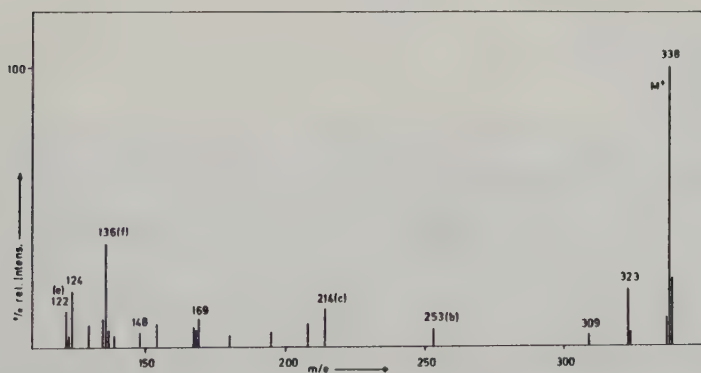
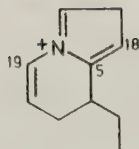
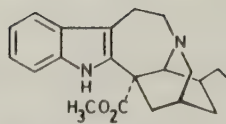


Abb. 42 Massenspektrum von Coronaridin (50)



49 (m/e 148)



50 (absol. Konf.)

Aufgrund der spektroskopischen Untersuchungen leiteten wir für das Alkaloid die Struktur 50 ab. Diese Base wird Coronaridin genannt.

Da der von uns gemessene Drehwert mit dem Literaturwert von Coronaridin identisch war, stellt 50 die absolute Konfiguration dar¹⁵²⁾.

2.3.7.4. Voacangin (51)

Die gaschromatographische Untersuchung der Fraktion C₅⁶ zeigte, daß neben Coronaridin (50) in geringer Menge noch ein zweites Alkaloid vorlag.

Eine Trennung durch präp. DC gelang wegen der geringen Polaritätsunterschiede nicht. Daher trennten wir die beiden Basen mittels präp. GC.

Durch hochauflösende MS wurde die Elementarzusammensetzung des Nebenalkaloids zu C₂₂H₂₈N₂O₃ bestimmt.

Das UV-Spektrum (λ_{max} 299, 286, 226 nm) entsprach dem eines im Benzolkern monomethoxylierten Indolchromophors⁹⁰⁾.

Im IR-Spektrum war eine NH- (3350 cm⁻¹) und Carbonyl-Bande (1725 cm⁻¹) zu erkennen.

Das Massenspektrum (Abb.43) zeigt die für Iboga-Alkaloide charakteristischen Fragmente: Die Ionen a, b und c sind gegenüber

Ibogain (48) (vgl. Abb. 39) um 58 ME zu höheren Massen verschoben (a: m/e 353; b: m/e 283; c: m/e 244). Die Fragmente d, e und f sind bei gleicher Masse erhalten geblieben.

Wie im Massenspektrum von Coronaridin (50) (Abb. 42) findet man ein Ion bei m/e 148 (49) (s. S. 81). Daraus ergibt sich, daß auch im vorliegenden Alkaloid $R^2 = CO_2CH_3$ (s. Abb. 39) sein muß.

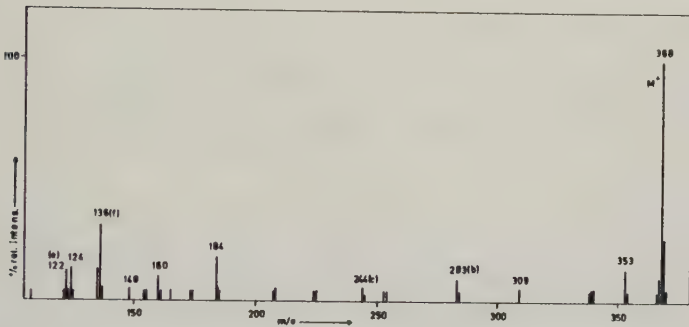
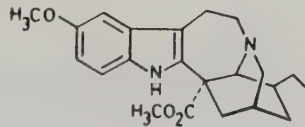


Abb. 43 Massenspektrum von Voacangin (51)

Massenspektrum und UV-Daten legten für die Base die Struktur 51 (=Voacangin) nahe.



Durch Vergleich mit authentischem 51 (absol. Konf.) Voacangin wurde unsere Strukturableitung auch hinsichtlich der absoluten Konfiguration voll bestätigt.

2.3.7.5. Ein neues Alkaloid vom Ibogamin-Typ

Strukturaufklärung von 19-Hydroxycoronaridin (53)

Fraktion C_S⁴ lieferte 70 mg eines Alkaloids ($[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$) vom Schmelzpunkt 138 - 142 °C (Zers.)

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 292, 286, 226 nm) forderte das Vorliegen eines unsubstituierten Indolchromophors⁹⁰⁾.

Im IR-Spektrum waren Banden für ind.-NH (3450 cm^{-1}) und (Ester?-)Carbonyl (1725 cm^{-1}) zu erkennen.

Das Massenspektrum ist in Abb.44 dargestellt.

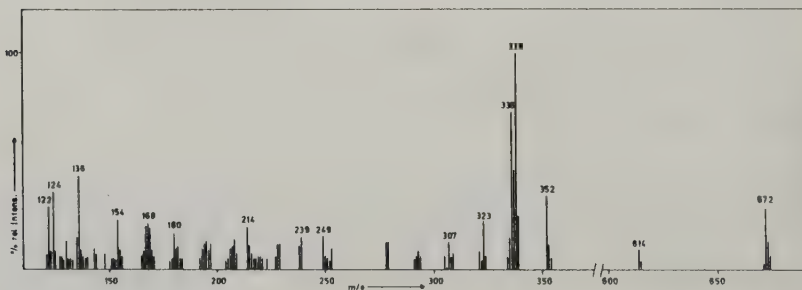


Abb.44 Massenspektrum von 19-Hydroxycoronaridin (53)

Man sieht im unteren Massenbereich Fragmente bei m/e 122, 124, 136, 168 und 214, wie sie für Coronaridin (50) charakteristisch sind (s.S.80).

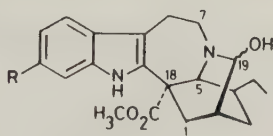
Bei höherer Masse findet man Ionen bei m/e 336, 338, 352, 614 und 672. Die beiden letztgenannten Ionen nahmen bei stärkerer thermischer Belastung der Probe erheblich an Intensität zu,

was auf eine thermische Entstehung dieser Ionen im Zuge der Messung hindeutete.

Durch hochauflösende MS ermittelten wir die Elementarzusammensetzungen der in Tabelle 10 verzeichneten Ionen.

Ion	Elementarzusammensetzung
m/e 336	$C_{21}H_{24}N_2O_2$
m/e 338	$C_{21}H_{26}N_2O_2$
m/e 352	$C_{21}H_{24}N_2O_3$
m/e 614	$C_{40}H_{46}N_4O_2$
m/e 672	$C_{42}H_{48}N_4O_4$

Tab.10 Hochauflösungsdaten der Ionen im oberen Massenbereich in Abb.44



(relat.Konf.)

52 R=OCH₃

53 R=H

Die Tabelle 10 zeigt, daß m/e 338 nicht aus m/e 352 entstanden sein kann (Verlust von 14 ME!). Für m/e 336 scheidet eine Bildung aus m/e 352 ebenfalls aus, da eine N-Oxid-Struktur ausgeschlossen werden kann (die Base ist für ein N-Oxid zu unpolar und mit Eisen(II)sulfat nicht reduzierbar; vgl. Kapitel 2.5.2.3.). m/e 352 kommt als Molekülion daher nicht in Frage.

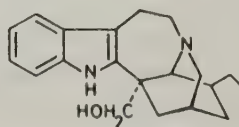
Sieht man zunächst von den zwei Ionen höchster Masse ab, dann kann das massenspektrometrische Verhalten des Alkaloids analog zu dem des kürzlich beschriebenen 19-Hydroxyisovoacangin (52)³³⁾ interpretiert werden: Im Massenspektrum von 52 (MG 384) wird kein Molekülion bei m/e 384 beobachtet. Vielmehr erscheinen Ionen bei m/e 366, 368 und 382. Erklärt wird die Entstehung dieser Ionen durch eine "Disproportionierung" von m/e 384 in m/e 382 und 368. Daneben tritt noch (formal betrachtet) eine Abspaltung von Wasser aus dem Molekülion zu m/e 366 auf³³⁾.

Diese "Disproportionierung" sowie die Bildung der im Massenspektrum von 52 nicht beschriebenen Ionen m/e 672 und 614³³⁾ sollen später noch eingehender behandelt werden.

Der massenspektrometrische Vergleich mit 52 legte für die neue Base den Strukturvorschlag 53 (=19-Hydroxycoronaridin) nahe.

Um zu beweisen, daß tatsächlich ein Alkaloid vom Ibogamin-Typ vorliegt, haben wir die isolierte Base mit LAH reduziert.

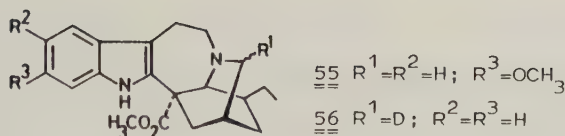
Als einziges Produkt fiel eine Verbindung an, die in allen geprüften Eigenschaften (UV, MS, $[\alpha]_D^{20}$, DC) mit Coronaridinol (54) identisch war.



54 (absol. Konf.)

Da die "Disproportionierung" des Alkaloids im Zuge der massenspektrometrischen Messung sowie die Reduzierbarkeit der Hydroxygruppe auf eine Carbinolaminstruktur hinwiesen, mußte geprüft werden, ob sich die Hydroxylfunktion wirklich an C-19 befindet: Denn als Alternativen wären auch in Position 5 oder 7 hydroxylierte Coronaridine denkbar (s. 53).

19-Hydroxyisovoacangin (52) wird mit Natriumborhydrid zu Isovoacangin (S. 87, 55) reduziert³³⁾. Wir haben daher das isolierte Alkaloid mit Natriumbor-deuterid in Deuteromethanol umgesetzt und erhielten in guter Ausbeute als einziges Produkt Coronaridin-d₁. Man entnimmt dessen Massenspektrum (Abb. 45), daß die den alicyclischen Teil des Moleküls enthaltenden Fragmente um eine Masseneinheit zu höheren Massen verschoben sind (a, b, e und f; vgl. Abb. 39). Damit scheidet C-5 als Ort des Hydroxylsubstituenten aus, denn das um eine Masse zu höheren Massen verschobene Ion b enthält C-5 nicht.



(relat.Konf.)

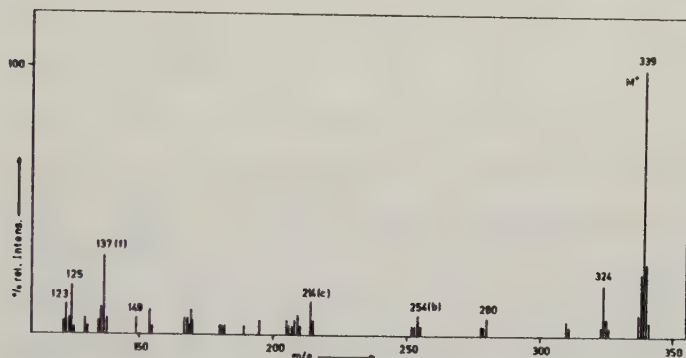
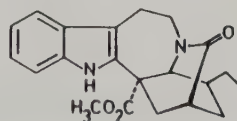


Abb.45 Massenspektrum von Coronaridin- d_1 (56)

Um zwischen den noch verbleibenden Alternativen zu unterscheiden, wurde die Hydroxyverbindung zum Lactam oxidiert. Als geeignetes Oxidationsmittel erwies sich Iod in einer Mischung von Benzol und Wasser. In guter Ausbeute fiel ein einziges Produkt an, das in allen geprüften Eigenschaften mit nativem Coronaridinlactam (57) identisch war (DC, 1H -NMR, MS, $[\alpha]_D^{20}$, vgl. Kapitel 2.4.2.6.)



57 (absol.Konf.)

Damit war eindeutig gezeigt, daß sich die Hydroxylfunktion an C-19 befinden muß⁺⁾ .

⁺⁾ AGWADA et al.³³⁾ konnten bei nativem 52 diese Oxidation zum Lactam wegen Materialmangel nicht durchführen und die Stellung der OH-Gruppe nur durch spektroskopischen Vergleich von 52 mit synthetischem 19-Hydroxyvoacangin (62) festlegen.

Eine andere Möglichkeit des Strukturbeweises ist die Partialsynthese aus Coronaridin (50). Hierbei konnte auf bereits publizierte Untersuchungen zur Oxidation von Ibogamin-Alkaloiden zurückgegriffen werden^{12,33}).

Wir verwendeten zunächst als Oxidationsmittel Iod/Benzol/Wasser in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat. Unter diesen Bedingungen entstand ein einheitliches Produkt, das sich aber als identisch mit Coronaridinlactam (57) erwies.

Die Verwendung von Iod in Benzol/Wasser hingegen führte in guter Ausbeute zum gewünschten 19-Hydroxycoronaridin (53)⁺

Das synthetische Produkt war in allen untersuchten Eigenschaften identisch mit dem nativen Alkaloid (DC, HPLC, UV, IR, MS).

Ebenso wie im Falle des natürlichen 19-Hydroxycoronaridins (53) zeigte auch das Massenspektrum des Syntheseprodukts die im Zuge einer "Disproportionierung" entstehenden Ionen m/e 338 und 352, sowie die Bildung von m/e 336. Darüber hinaus waren auch die Ionen bei m/e 672 und 614 vorhanden. Dies beweist, daß die beiden letztgenannten Ionen Artefakte - vermutlich thermischer Natur - sind und bei unkritischer Betrachtung des Massenspektrums ein höheres Molekulargewicht vortäuschen.

Nach dieser eindeutigen Konstitutionsermittlung mußten noch die Konfiguration an C-19 und die absolute Konfiguration der Base bestimmt werden.

⁺ Wir diskutieren, daß in Gegenwart von NaHCO_3 (als Puffer) 19-Hydroxycoronaridin weitgehend in der Carbinolaminform 53, die leicht weiter oxidiert werden kann, vorliegt; ohne NaHCO_3 - in saurer Lösung - liegt das Alkaloid wahrscheinlich in ionischer Form vor²²⁹).

19-Hydroxycoronaridin kann in den zwei diastereomeren Formen 58a und 58b vorliegen.

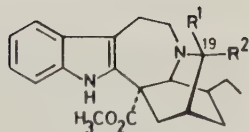
Nach AGWADA et al.³³⁾ zeigen

Isomere dieses Typs in den

¹H-NMR-Spektren zum Teil unterschiedliche Signale. Besonders

signifikant sind die Differenzen für H-19.

Im ¹H-NMR-Spektrum (Abb.46) von 53 erkennt man für H-19 zwei Signalgruppen bei $\delta=4.40$ ppm (dd, $J_1=8$ Hz, $J_2=1$ Hz) und $\delta=3.97$ ppm (d, $J=2$ Hz). Die Integration der Gesamtfläche entspricht genau einem Proton. Aus dem Verhältnis der Teilflächen kann so das Mengenverhältnis der beiden Diastereomeren ermittelt werden. In Abb.46 findet man einen Wert von ca. 60:40.^{+))}



58 (absol. Konf.)

a) $R^1=OH$, $R^2=H$

b) $R^1=H$, $R^2=OH$

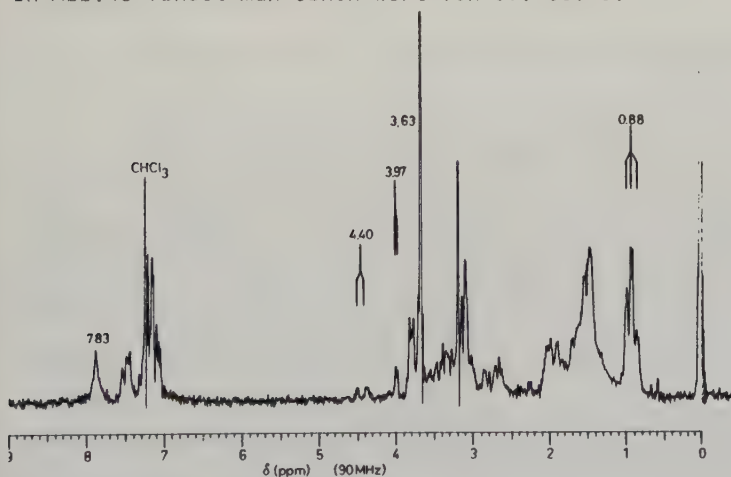
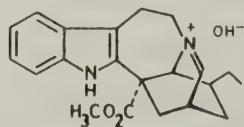


Abb.46 ¹H-NMR-Spektrum (90 MHz) von 19-Hydroxycoronaridin (53)

^{+))} Es gelang nicht, die beiden Diastereomeren durch DC oder HPLC zu trennen.

Im ^1H -NMR-Spektrum des synthetisch gewonnenen 53 betrug das Verhältnis der Diastereomeren ca. 50:50. Als Grund für die fehlende Stereoselektivität der Reaktion diskutieren wir a) für 19-Hydroxycoronaridin in wäßriger Lösung die ionische Struktur 59 und b) das Vorliegen einer Ring-Ketten-Tautomerie wie in Abb.47.



59 (relat.Konf.)

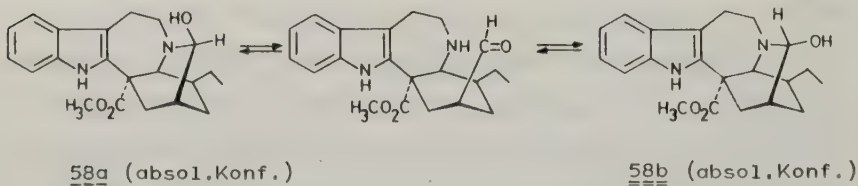


Abb.47 Ring-Ketten-Tautomerie von 19-Hydroxycoronaridin

Wir beobachteten allerdings, daß das Isomerenverhältnis bei der gleichen Probe nicht konstant bleibt. Später angefertigte Protonenresonanzspektren zeigten andere Zusammensetzungen.

Diesen zu verschiedenen Zeitpunkten angefertigten ^1H -NMR-Spektren war jedoch nicht zu entnehmen, ob die Isomerisierung nur in einer Richtung verläuft oder einem Gleichgewicht zustrebt. Denn 19-Hydroxycoronaridin (53) erwies sich in Lösung als sehr instabil. Es bildeten sich, wie mittels DC festgestellt wurde, im Laufe weniger Stunden zahlreiche neue Produkte, so daß das ^1H -NMR-Spektrum nicht mehr interpretierbar war.

Die Frage, welchem Isomeren welche Signale zuzuordnen sind, mußte offenbleiben. Auch eine Analyse der Kopplungskonstanten zwischen H-19 und H-2 führte zu keinem Ergebnis: Denn Modellbetrachtungen zeigten, daß für jedes Diastereomere zwei bevorzug-

te Konformationen denkbar sind. Dadurch ist es nicht möglich, anhand der Kopplungskonstanten zwischen H-19 und H-2 Aussagen über die Konfiguration an C-19 zu machen.

AGWADA et al.³³⁾ konnten im Rahmen der Strukturaufklärung von 52 diese Frage ebenfalls nicht klären.

Absolute Konfiguration von 19-Hydroxycoronaridin (53) an C-18

Durch Vergleich der CD-Kurve von 19-Hydroxycoronaridin (53) (Abb.48) mit der von Coronaridin (50) wurde die absolute Konfiguration an C-18 entsprechend Formel 53 festgelegt¹⁵²⁾.

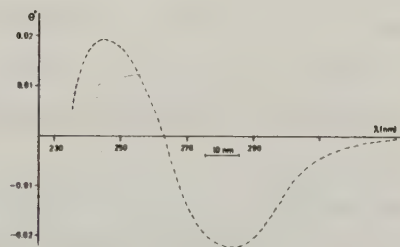


Abb.48 CD-Kurve von 53

2.3.7.5.2. Thermolyse von 19-Hydroxycoronaridin (53)

Wir wollten prüfen, ob sich 19-Hydroxycoronaridin (53) auch unter präparativen Thermolysebedingungen wie bei der Aufnahme eines Massenspektrums verhält und hierbei Verbindungen mit Molgewichten von m/e 336, 338, 352, 614 und 672 isolierbar sind.

Zur Untersuchung der Bildung von m/e 338 und 352 wurden wir durch Arbeiten von HABERMEHL et al.¹⁵⁴⁾ angeregt, die die "Disproportionierung" eines α -Carbinolamins, dem Hydrastinin (60) auch außerhalb des Massenspektrometers realisieren konnten (Abb.49).

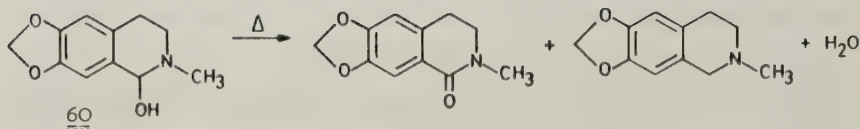


Abb.49 "Disproportionierung von Hydrastinin (60)¹⁵⁴⁾

GC - Thermolyse

Zur Durchführung aller Thermolyseexperimente standen uns ca. 10 mg 19-Hydroxycoronaridin (53) zur Verfügung. Versuchsreihen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen kamen somit nicht in Betracht.

Um den Substanzverbrauch möglichst gering zu halten, lag es nahe, zunächst das Verhalten von 53 unter den Bedingungen der GC-Analyse zu untersuchen. Abb.50 zeigt das von 19-Hydroxycoronaridin (53) erhaltene Chromatogramm. Die Einspritzblocktemperatur betrug 210 °C. Bei Temperaturen oberhalb 215 °C nahm die Komponente B sehr stark ab.

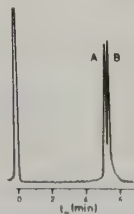


Abb.50 GC von 53

Die Komponenten A und B wurden zunächst als Gemisch durch präp. GC isoliert. Im Massenspektrum des Gemisches waren die Ionen höchster Masse bei m/e 336 und 338 zu sehen. Der untere Massenbereich entsprach dem MS von 19-Hydroxycoronaridin (53) (Abb.44).

Coronaridin (50) besitzt das Moleküllion m/e 338 und ist gaschromatographisch ohne Zersetzung analysierbar. Durch Mischinjektion von 53 und Coronaridin (50) wurde belegt, daß die Kompo-

nente A und Coronaridin identische Retentionszeiten besitzen.

Durch präp. GC gelang es schließlich, die Komponenten A und B zu trennen und jeweils etwa 0.4 mg Substanz zu isolieren.

Die spektroskopischen Daten von A waren mit denen von Coronaridin (50) in Übereinstimmung (UV, MS).

Die Verbindung B zeigte im Massenspektrum ein Ion höchster Masse bei m/e 336. Daraus erfolgte Abspaltung von 59 ME zu m/e 277. Im unteren Massenbereich waren nur sehr schwache Fragmente vorhanden (m/e 122, 135, 136, 154, 207).

Das UV-Spektrum von B ($\lambda_{\max}$ 293, 285, 228 nm) war identisch mit dem von Coronaridin (50).

Formal kann die Bildung von B durch Abspaltung von Wasser aus 19-Hydroxycoronaridin (53) erklärt werden, wobei ein Dehydrocoronaridin entstanden sein könnte. Um zu prüfen, ob in B das Gerüst des Coronaridins (50) noch erhalten geblieben oder aber eine Umlagerung eingetreten war, wurde ein Gemisch von A und B über Palladium/Kohle hydriert: Es resultierte als einziges Produkt Coronaridin (50) (Identitätskontrolle durch DC, GC, UV, MS).

Leider konnten aufgrund von Materialmangel⁺) keine weiteren Versuche durchgeführt werden; insbesondere war es nicht möglich, von B ein ^1H -NMR-Spektrum zu erhalten.

Die Frage nach der Struktur von B wird in der Diskussion näher erörtert (s.S.170).

⁺) Pflanzenmaterial von Tabernaemontana glandulosa war nur schwierig und langfristig zu erhalten.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß zwei der im Zuge der massenspektrometrischen Messung von 19-Hydroxycoronaridin (53) auftretenden Verbindungen (m/e 336 und 338) auch durch GC-Thermolyse dargestellt und isoliert werden können. Da die anderen Substanzen (mit m/e 352, 614 und 672) möglicherweise für GC zu wenig flüchtig sind, untersuchten wir die thermisch induzierten Umwandlungen von 53 noch in ergänzenden Experimenten.

Thermolyse im Glaskolben

Zunächst wurde ein Ölfilm von 19-Hydroxycoronaridin (53) in einer Mikrosublimationsapparatur 30 Minuten auf 180 °C erhitzt und die entstandenen Produkte mittels DC getrennt.

Neben sehr wenig Coronaridin (50) isolierten wir als Hauptprodukt Coronaridinlactam (57). Damit war gezeigt, daß außer Coronaridin (M^+ : m/e 338) auch das andere Produkt der "Disproportionierung" (Coronaridinlactam: M^+ bei m/e 352; MS s.S.121) von 53 thermisch erzeugt und präparativ gewonnen werden kann. Coronaridinlactam (57) ist unter den angewendeten Bedingungen nicht GC-flüchtig; daher konnte diese Base bei der GC-Thermolyse nicht beobachtet werden.

In einem zweiten Versuch wurde 53 (wiederum in Form eines Ölfilms in einer Mikrosublimationsapparatur) im Hochvakuum 30 Minuten auf 180 °C erhitzt.

Das unter diesen Reaktionsbedingungen erhaltene Produktgemisch lieferte bei HPLC-Analyse das in Abb.51 gezeigte Chromatogramm.

Durch Mischinjektion gelang es, die Strukturen der Komponenten

A, D und E zu klären:

A ist identisch mit Coronaridin (50), D entspricht 19-Hydroxycoronaridin (53) und E stimmt mit Coronaridinlactam (57) überein.

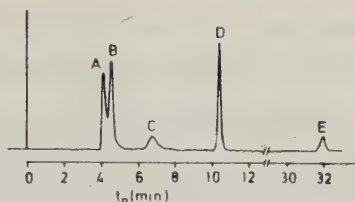


Abb.51 HPLC-Chromatogramm des Thermolysegemisches

Der Peak B ist identisch mit der Komponente B bei der GC-Thermolyse von 53, wie der GC-Vergleich bewies.

Über die Natur der Komponente C kann keine sichere Aussage gemacht werden (möglicherweise handelt es sich um die Verbindung mit M^+ bei m/e 614 oder 672). Aufgrund von Materialmangel war nicht genug Substanz für eine MS-Analyse isolierbar.

2.3.7.5.3. Bildung von Bisindol-Alkaloiden im Zuge der massenspektrometrischen Messung von 19-Hydroxyibogamin-Alkaloiden

Im Massenspektrum von 19-Hydroxycoronaridin (53) (Abb.44) treten, wie bereits erwähnt, Ionen bei m/e 614 und 672 auf.

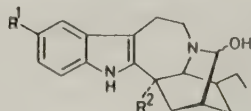
Während m/e 614 auch durch Abspaltung von 58 ME aus m/e 672 auf massenspektrometrischem Weg entstanden sein kann, muß das Ion m/e 672 dagegen einer neu gebildeten Verbindung entsprechen. Diese hat unser besonderes Interesse geweckt: Denn formal kann man sich m/e 672 durch "Dimerisierung" vom m/e 336 entstanden denken. Eine solche Reaktion wurde von α -Carbinolaminen in der Literatur bisher nicht erwähnt.

Im Rahmen der Thermolyseversuche gelang es nicht, eine Verbindung mit einem Molgewicht von m/e 672 zu isolieren. Allerdings

stand uns für diese Versuche nur sehr wenig 19-Hydroxycoronaridin (53) zur Verfügung, so daß Nebenprodukte der Thermolyse nicht erfaßt wurden.

Wir wollten nun untersuchen, ob die Bildung höhermolekularer Verbindungen auf 53 beschränkt ist oder auch bei anderen 19-Hydroxyibogamin-Basen auftritt.

Zu diesem Zweck wurde aus 53 durch Erhitzen mit Salzsäure das noch nicht beschriebene 19-Hydroxyibogamin (61) dargestellt (in Anlehnung an die Synthese von 20-Hydroxyibogamin (81) aus Heyneanin (80)⁶²).



(relat.Konf.)

61 $R^1 = H, R^2 = H$

62 $R^1 = OCH_3,$

$R^2 = CO_2CH_3$

Das Massenspektrum (Abb.52) ist in Übereinstimmung mit der Struktur 61 und zeigt als Ion höchster Masse m/e 556. Dies entspricht dem Ion m/e 672 im MS von 53 (Abb.44), wenn berücksichtigt wird, daß in 61 keine Estergruppen vorhanden sind.

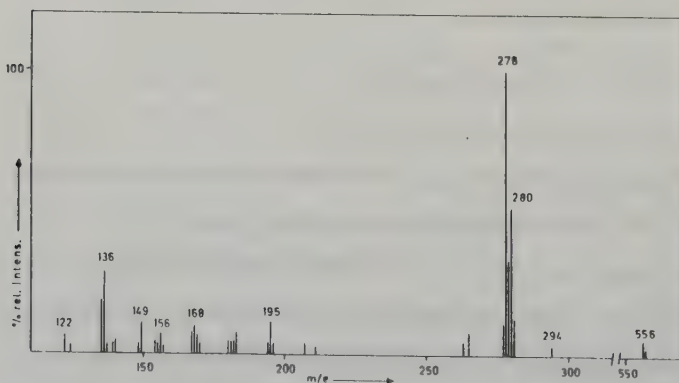


Abb.52 Massenspektrum von 19-Hydroxyibogamin (61)

In einigen Fraktionen, die bei der Untersuchung von Tabernaemontana glandulosa anfielen, war neben 19-Hydroxycoronaridin (53) eine weitere Base vom gleichen Strukturtyp enthalten. Diese lag nur in sehr geringen Mengen vor (geschätzte Gesamtmenge in 1 kg Pflanzenmaterial: 2 mg). Eine Trennung dieses Nebenalkaloids von 53 wäre nur durch HPLC möglich (s.S.109) und im präparativen Maßstab sehr aufwendig gewesen. Daher haben wir darauf verzichtet.

Das Mischmassenspektrum zeigte aber, daß es sich um ein 19-Hydroxy-methoxycoronaridin (wahrscheinlich 19-Hydroxyvoacangin (62)) handelt. Im Massenspektrum des Gemisches trat als höchstes Ion m/e 702 auf. Formal würde dies einem Bisindol-Alkaloid aus Coronaridin (50) und Voacangin (51) entsprechen.

Die Bildung von m/e 732 (= Bisindol-Alkaloid, das aus zwei Molekülen 19-Hydroxyvoacangin (62) entstanden sein könnte,) wird nicht beobachtet. Der Grund hierfür dürfte die sehr geringe Konzentration von 62 im Gemisch mit 19-Hydroxycoronaridin (53) sein.

2.3.7.5.4. Vorkommen von 19-Hydroxyibogamin-Alkaloiden

Als erstes 19-Hydroxyibogamin-Alkaloid wurde 1975 19-Hydroxyisovoacangin (52) aus Tabernaemontana eglandulosa isoliert³³). In dieser Pflanze fanden AGWADA et al.³³) auch eine Base, der die Struktur des 19-Hydroxycoronaridins (53) zugeschrieben wurde. Es gelang den Autoren jedoch nicht, die Base in reiner Form zu isolieren oder spektroskopisch sauber zu charakterisieren.

Auch in der von uns untersuchten Pflanze war in einigen Frak-

tionen neben 19-Hydroxycoronaridin (53) ein weiteres Alkaloid dieses Typs vorhanden (wahrscheinlich 19-Hydroxyvoacangin (62)).

Abschließend sei erwähnt, daß SCHALLER¹⁵⁾ aus Tabernaemontana accedens in geringer Menge eine Base isolierte, für die die Konstitution 53 in Erwägung gezogen wurde. Die angegebenen MS-Daten weichen jedoch beträchtlich von den unseren ab, so daß die von SCHALLER¹⁵⁾ vermutete Struktur angezweifelt werden muß.

2.3.7.6. Ein neues Alkaloid vom Ibogamin-Typ aus Tabernaemontana glandulosa

Nach Abschluß der ersten phytochemischen Analyse von Tabernaemontana glandulosa erhielten wir aus Ghana weitere 1.5 kg Pflanzenmaterial. Durch Vergleich von Herbariumsexemplaren konnte die Identität in botanischer Hinsicht bestätigt werden.

Das Material wurde in gleicher Weise wie die erste Pflanzensendung aufgearbeitet. Dabei fanden wir - mit Ausnahme des 19-Hydroxycoronaridins (53) - alle Hauptalkaloide in etwa den gleichen Mengenverhältnissen wieder. Auch die meisten Nebenalkaloide waren erneut nachweisbar. (Eine tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den beiden phytochemischen Untersuchungen von Tabernaemontana glandulosa ist auf Seite 162 zu finden.)

Wir waren daher überrascht, daß es uns nicht gelang, in der zweiten Pflanzenlieferung 19-Hydroxycoronaridin (53) nachzuweisen. Statt dessen wurde in der Fraktion, in der 53 zu erwarten

gewesen wäre, eine andere, neue Base, über deren Strukturaufklärung im Folgenden berichtet werden soll, gefunden.

Strukturaufklärung von 19-Ethoxycoronaridin (63)

Aus Fraktion C_S⁴ (der zweiten Lieferung von Tabernaemontan glandulosa wurde diese neue Base ($[\alpha]_D^{20} = -59^\circ$) mit der elementaren Zusammensetzung C₂₃H₃₀N₂O₃ erhalten.

Das Alkaloid fiel als Öl an. Kristallisationsversuche blieben erfolglos.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 292, 286, 225 nm) forderte das Vorliegen eines im Benzolring unsubstituierten Indolchromophors⁹⁰).

IR-spektroskopisch waren ind.-NH (3450 cm⁻¹) und eine Carbonylgruppe (1725 cm⁻¹) nachzuweisen.

Im Massenspektrum (Abb.53) erkennt man ein starkes Molekülion bei m/e 382. Dieses verliert 29 ME (C₂H₅) unter Bildung von m/e 353. Der base peak des Spektrums tritt bei m/e 337 (C₂₁H₂₅N₂O₂) auf. Er kommt durch Abspaltung von 45 ME (C₂H₅O) aus dem Molekülion zustande.

Im mittleren Massenbereich findet man die für Iboga-Alkaloide charakteristischen Fragmente m/e 122, 136, 154 und 214.

Im ¹H-NMR-Spektrum (Abb.54) erkennt man bei $\delta=3.63$ ppm das Singulett einer Methoxygruppe. Ein Triplett bei $\delta=1.13$ ppm (J=7 Hz) sowie Quartett bei $\delta=3.32$ ppm (J= 7 Hz) entsprechen einer Ethoxygruppe. Das Methyltriplett bei $\delta=0.88$ ppm (J= 7 Hz) ist einer zweiten Ethylgruppe zuzuordnen.

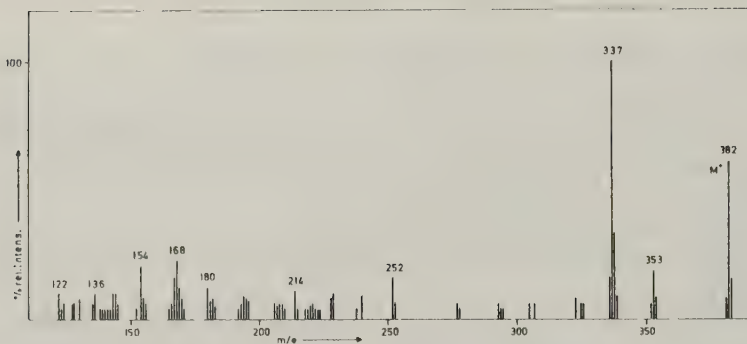


Abb.53 Massenspektrum von 19-Ethoxycoronaridin (63)

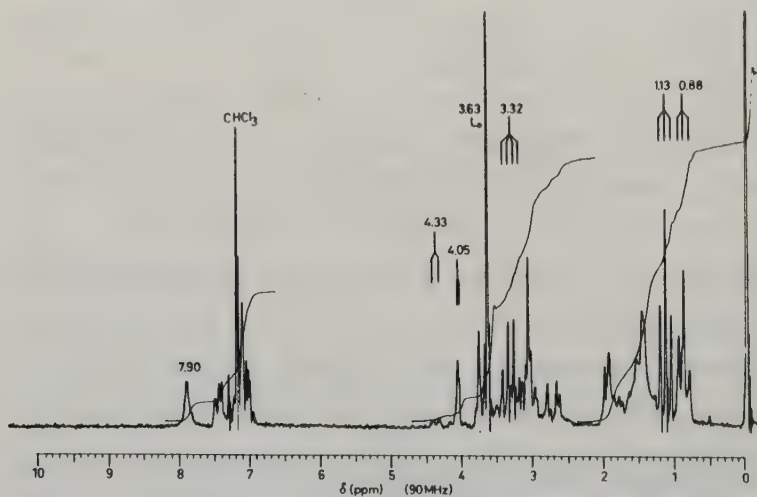


Abb.54 ¹H-NMR-Spektrum (90 MHz) von 19-Ethoxycoronaridin (63)

Zur weiteren Klärung der Konstitution wurde die Base mit LAH reduziert: Es fiel in guter Ausbeute ein einziges Produkt an, das mit Coronaridinol (54) identisch war (DC, MS, ¹H-NMR, $[\alpha]_D^{20}$).

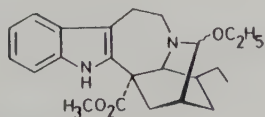
Dieser Versuch bestätigte die massenspektrometrische Information, daß das Alkaloid vom Ibogamin-Typ ist. Darüber hinaus muß die Base in der gleichen Position wie Coronaridin (50) (an C-18) eine Estergruppe besitzen. Hierbei könnte es sich außer um einen Methyl- auch um einen Ethylester handeln (da im ^1H -NMR-Spektrum sowohl ein Methoxy- als Ethoxysignal auftritt).

Gegen das Vorliegen eines Ethylesters spricht jedoch das MS-Fragmentierungsverhalten der Base: Die beobachtete starke Abspaltung von 45 ME ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$) aus dem Molekulation ist aus einer normalen Ethylestergruppe nur schwer erklärbar.

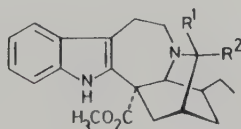
Die Befunde sprechen also für ein Coronaridin, das zusätzlich noch eine mit LAH abspaltbare Ethoxygruppe besitzt. Diese Forderungen wären durch eine α -Carbinolaminether-Struktur gut erfüllt.

Im Verlaufe der Untersuchungen zeigte es sich, daß die isolierte Base sehr hydrolyseempfindlich ist: So genügen in einer Chloroformlösung schon Spuren von Säure, um das Alkaloid innerhalb weniger Tage (im Kühlschrank) quantitativ in 19-Hydroxycoronaridin (53) umzuwandeln.

Aufgrund der durchgeführten Untersuchungen besitzt das neue Alkaloid die Struktur 63 (=19-Ethoxycoronaridin).



63 (relat. Konf.)



64 (absol. Konf.)

- a) $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$
 b) $\text{R}^1 = \text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{H}$

63 stellt unseres Erachtens das erste in der Natur aufgefunde-
ne Indolalkaloid dar, das als Strukturelement eine Ethoxygrup-
pe enthält.

Absolute Konfiguration von 19-Ethoxycoronaridin (63)

Zur Festlegung der absoluten
Konfiguration an C-18 wurde
eine CD-Untersuchung durch-
geführt. Die CD-Kurve (Abb.
55) ist nahezu identisch mit
der von 19-Hydroxycoronaridin
(53)(Abb.48). 53 und 19-Ethoxy-
coronaridin (63) besitzen an
C-18 daher die gleiche absolute Konfiguration.

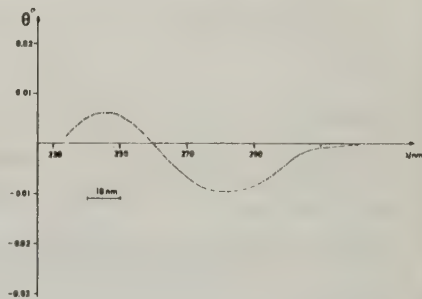


Abb.55 CD-Kurve von 63

Dem ^1H -NMR-Spektrum (Abb.54) ist zu entnehmen, daß 19-Ethoxy-
coronaridin als Diastereomeregemisch (64a und 64b) vorliegt.
Denn man erkennt zwei Dubletts bei $\delta=4.33 \text{ ppm}$ ($J=8 \text{ Hz}$) und
 $\delta=4.05 \text{ ppm}$ ($J=2 \text{ Hz}$) (Integration der Gesamtfläche = 1H), die
H-19 entsprechen³³⁾. Aus der Integration ergibt sich als Men-
genverhältnis der beiden Isomeren 85%:15%.

Auch beim 19-Ethoxycoronaridin (63), gilt das für die Situation
am 19-Hydroxycoronaridin (53) gesagte: Anhand von Modellen
sind eindeutige Zuordnungen der unterschiedlichen Kopplungs-
konstanten zu den beiden diastereomeren Strukturen nicht mög-
lich.

Versuche zur Trennung von 64a und 64a durch präp. DC und HPLC
führten nicht einmal zu einer erkennbaren Antrennung des Ge-
misches.

Partialsynthese von 19-Ethoxycoronaridin (63)

Als Ausgangsverbindungen zur Partialsynthese von 19-Ethoxycoronaridin (63) boten sich zwei Alkaloide an: a) 19-Hydroxycoronaridin (53) und b) Coronaridin (50).

a) Zur Umwandlung von 53 in 63 haben wir folgende Versuche durchgeführt:

A) Veretherung von 53 mit a) Ethyliodid/Silberoxid in DMF¹⁶¹⁾

b) Diazoethan/Tetrafluoroborsäure
in Diethylether¹⁶²⁾

B) Umsetzung von 53 mit Thionylchlorid und anschließende Etherbildung mit Ethanol/Silberperchlorat nach BOCHOW und SCHNEIDER¹⁵⁸⁾

C) Erhitzen von 53 in ethanolischer Salzsäure¹⁶³⁾

Pro Versuch wurden 2 - 5 mg 19-Hydroxycoronaridin (53) eingesetzt. Die unter Aa) und C) genannten Reaktionen führten zu keiner Umsetzung. Ab) und B) lieferten komplexe Produktgemische. 19-Ethoxycoronaridin (63) konnte darin nicht nachgewiesen werden. (DC-Kontrolle).

Substanzmangel machte weitere Experimente unmöglich.

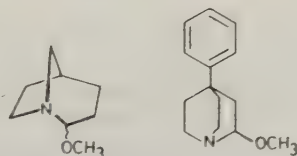
b) 19-Hydroxycoronaridin (53) ist durch Oxidation von Coronaridin (50) mit Iod in Benzol/Wasser darstellbar (s.S.88). Der Mechanismus dieser Reaktion wurde bislang nicht untersucht. Wir halten es für wahrscheinlich, daß in einem ersten Reaktionsschritt 19-Iodcoronaridin entsteht, das dann in der Folge zur Hydroxyverbindung hydrolysiert wird.

lysegeschwindigkeiten von cyclischen α -Aminoethern bzw.

α -Halogenaminen mit denen der entsprechenden homomorphen Verbindungen. Zum anderen die Möglichkeit, Gültigkeit und Grenzen der BREDT'schen Regel in Übergangszuständen zu studieren¹⁵⁶⁾.

Im Rahmen dieser Arbeiten wurden z.B. in 66¹⁵⁷⁾ und 67¹⁵⁸⁾ cyclische α -Aminoether aufgefunden, die gegen saurer Hydrolyse völlig resistent sind.

Der Grund für die Hydrolysebeständigkeit von 66 und 67 ist darin zu sehen, daß sich in beiden Verbindungen keine Brückenkopfdoppelbindung ausbilden kann.

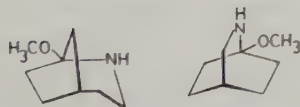


66 67

(relat.Konf.)

Andere cyclische α -Aminoether hingegen, wie z.B. 68¹⁵⁹⁾ und 69¹⁶⁰⁾ reagieren unter energischen Hydrolysebedingungen zu den

entsprechenden ringgeöffneten Aminoketonen.



68

69

Würde die Hydrolyse über Carbiminiumionen verlaufen, müßten in beiden Ringsystemen Brückenkopfdoppelbin-

dungen auftreten. Während in 68 eine Brückenkopfdoppelbindung im Übergangszustand denkbar erscheint, ist dies bei 69 nicht möglich^{159,160)}. Daher wird für die Hydrolyse von 69 (aber auch für 68) in der Literatur ein zu Abb.56 alternativer Mechanismus diskutiert¹⁵⁹⁾: Als erster Schritt die Protonierung am Stickstoff, anschließend nucleophiler Angriff von Wasser am Kohlenstoff der Methoxygruppe, Ringöffnung zu einem Oxoniumion und Bildung des Aminoketons.

Mit 70 schließlich wurde ein α -Aminoether synthetisiert, der einer sauren Hydrolyse sehr leicht zugänglich ist¹⁶⁰⁾. Die Hydrolyse von 70 erfolgt schon mit 18%iger Salzsäure bei Raumtemperatur innerhalb von 16 Stunden quantitativ (Abb.57).

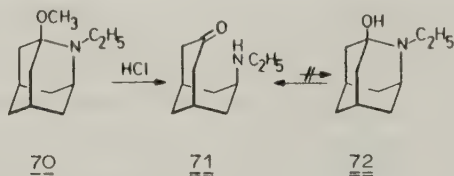


Abb.57 Hydrolyse von 70¹⁶⁰⁾

Neben dem "Carbiminium-Mechanismus" (Abb.56), der hier möglich erscheint, da sich eine Brückenkopfdoppelbindung ausbilden kann, wird auch der bei der Hydrolyse von 69 erwähnte Mechanismus in Betracht gezogen.

Das im Zuge der Hydrolyse von 70 entstehende Produkt liegt nach Untersuchungen von PADEGIMAS und KOVACIC¹⁶⁰⁾ ausschließlich in der Aminoketonform 71 und nicht in der Carbinolaminstruktur 72 vor.

Auch das von uns isolierte 19-Ethoxycoronaridin (63) weist eine α -Aminoetherstruktur auf. Wie wir fanden, wird 63 sehr leicht hydrolysiert. Dies ist verständlich, da im alicyclischen Molekülteil von 19-Ethoxycoronaridin (63) ein Ringsystem vorhanden ist, das, ähnlich wie in 70, die Hydrolyse sterisch nicht behindert. Daher ist für diese Reaktion ein "Carbiminium-Mechanismus" vorstellbar.

Im Unterschied zu 70 entsteht bei der Hydrolyse von 63 jedoch nicht der entsprechende Aminoaldehyd sondern aus sterischen Gründen das Carbinolamin 53.

2.3.7.7. Vorkommen von Iboga-Alkaloiden

Alkaloide vom Ibogamin-Typ wurden in Pflanzen der Gattung Tabernaemontana (zumeist als Hauptalkaloide) sehr häufig angetroffen; auch Conopharyngia-, Stemmadenia-, Vinca- und Voacanga-Arten enthalten Basen dieses Typs¹¹⁾.

Am weitesten verbreitet sind die Iboga-Alkaloide Coronaridin (50) und Voacangin (51).

Das Vorkommen von 19-Hydroxyiboga-Alkaloiden wurde bereits auf S.97 besprochen.

19-Alkoxyiboga-Alkaloide sind offensichtlich äußerst selten. Bisher wurde erst eine Base in der Natur aufgefunden. Hierbei handelte es sich um 19-Methoxycoronaridin, ein Nebenalkaloid aus Tabernaemontana accedens¹⁵⁾.

2.3.8. Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) von Indolalkaloiden

Die Entwicklung der Hochdruckflüssigchromatographie legte nahe, diese Methode auch zur Trennung von Alkaloidgemischen einzusetzen¹⁶⁴⁾.

Wesentlich schneller als vergleichsweise DC oder SC erlaubt die HPLC grundsätzlich die Untersuchung aller Alkaloide, auch solcher, die thermolabil sind oder als Salze vorliegen (Vorteil gegenüber GC). Die erzielbaren Trennleistungen sind bei Verwendung geeigneter, feinkörniger Sorbentien denen der Gaschromatographie vergleichbar. Die Detektion der Alkaloide kann meistens UV-spektrometrisch erfolgen, was eine hohe Nachweisempfindlichkeit gewährleistet.

Bisher kamen zur Trennung von Alkaloidgemischen in Verbindung mit HPLC drei Methoden zur Anwendung: Adsorptions-¹⁶⁵⁾, Verteilungs-¹⁶⁶⁾ und Ionenaustauschchromatographie¹⁶⁷⁾. Erfahrungen mit der Verwendung von Gelen liegen, soweit uns bekannt ist, noch nicht vor.

Die am häufigsten angewendete Methode ist die der Adsorptionschromatographie: Bevorzugte stationäre Phasen sind Kieselgel und Aluminiumoxid.

Zur Untersuchung sehr polarer Substanzen haben sich besonders Kieselgele, deren Oberfläche durch Umsetzung der Hydroxylgruppen mit organischen Verbindungen (z.B. Alkoholen) hydrophob eingestellt wurde, bewährt^{168,169)}. Die Chromatographie an so chemisch modifizierten Kieselgelen wird als "reversed-phase"-Chromatographie bezeichnet: Denn im Gegensatz zur herkömmlichen Adsorptionschromatographie ist hierbei die stationäre Phase unpolar und die mobile Phase polar. (Die "reversed-phase"-Chromatographie entspricht somit eher einer Verteilungs- als Adsorptionschromatographie¹⁶⁸⁾).

In der Klasse der Indolalkaloide wurden bisher Strychnos-¹⁷⁰⁾, Rauwolfia-¹⁷⁰⁾, Lysergsäure-¹⁶⁵⁾ und Oxindolalkaloide¹⁷¹⁾ mittels HPLC untersucht.

Unser Ziel war, zunächst an einigen Beispielen die Leistungsfähigkeit dieser chromatographischen Methode zur Trennung von in Tabernaemontana-Arten vorkommenden Basen zu prüfen. Später sollte dann die HPLC zur präparativen Trennung und Reinigung isolierter Indolalkaloide eingesetzt und zum Identitätsbeweis genutzt werden.

Anwendungen

1) Ein bei der Untersuchung von Tabernaemontana-Spezies oftmals anfallendes Problem ist die Trennung

von strukturell sehr ähnlich gebauten

Iboga-Alkaloiden; z.B. die Trennung

von Coronaridin (50) und Voacangin

(51): Mittels DC sind die Basen prak-

tisch nicht trennbar, gut hingegen auf

gaschromatographischem Weg ¹⁵⁾.

Eine der GC vergleichbare Trennung von

50 und 51 erreichten wir durch HPLC

unter Verwendung eines "reversed-phase"-

Systems(Säule:RP 2; Hexan/Methanol-

99.5/0.5) (Abb.58).

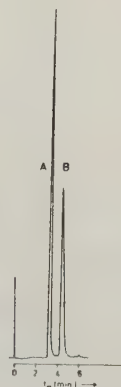


Abb.58 HPLC von
50 (=A) und
51 (=B)

2) Bei der Aufarbeitung von Tabernaemontana glandulosa fielen einige Fraktionen

an, die außer 19-Hydroxycoronaridin (53)

ein im Benzolkern methoxyliertes 19-Hy-

droxycoronaridin (wahrscheinlich 19-Hy-

droxyvoacangin (62)) enthielten.

Durch DC und SC waren die Basen nicht

trennbar, GC schied wegen der Thermola-

bilität der Alkaloide aus. Die HPLC er-

wies sich als die einzige brauchbare

Methode zur Trennung von 53 und 62.

Abb.59 zeigt das Chromatogramm einer

von uns ausgearbeiteten Trennung (Säu-

le:RP 2; Hexan/Methanol-99.5/0.5).

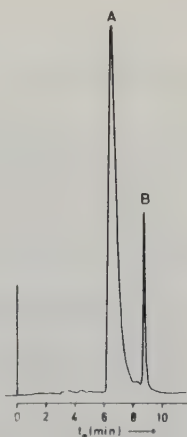


Abb.59 HPLC von
53 (=A) und
62 (=B)

3) Auch die Trennung von 2-Acylindolalkaloiden wurde durch HPLC erreicht.

Abb.60 zeigt die Trennung von Vincadiffin (29), Vobasin (26) und Dregamin (=19,20-Dihydrovobasin(s.S.10;IVe)).

(Vobasin und Dregamin sind mit DC nur antrennbar.)

Die Auflösung in Abb.60 ist noch nicht optimal. Eine Möglichkeit der Verbesserung besteht z.B. darin, das Gemisch von B und C durch "Recycling" erneut auf die HPLC-Säule aufzutragen und nochmals zu chromatographieren.

(Trennbedingungen in Abb.60: Säule: RP 18; Methanol/Wasser-97/3).



Abb.60 HPLC von Vincadiffin (=A), Vobasin (=B) und Dregamin (=C).

2.4. Alkaloide aus *Tabernaemontana quadrangularis*

2.4.1. Isolierung und Vortrennung der Basen

Von *Tabernaemontana quadrangularis* (aus Peru) standen uns nur 300 g Stengel zur Verfügung. Diese wurden mit Methanol extrahiert.

Über den basischen Chloroformextrakt erhielten wir 3 g Rohbasengemisch. Der von uns anschließend eingeschlagene Trennungsgang ist in Abb.61 dargestellt.

2.4.2.2. Hydroxyindolenincoronaridin (73)

Fraktion E¹ lieferte nach Reinigung mittels präp. DC als Hauptkomponente (10 mg) eine Base ($[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$) der Zusammensetzung C₂₁H₂₀N₂O₃. Kristallisationsversuche blieben erfolglos.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 292_s, 259, 225 nm) wies auf einen Hydroxyindoleninchromophor hin⁹⁰⁾.

Dem IR-Spektrum war die Anwesenheit einer Carbonylgruppe (1720 cm⁻¹) zu entnehmen.

Anhand des Massenspektrums (Abb.62) leiteten wir für die Base die Struktur des Hydroxyindolenincoronaridins (73) ab:

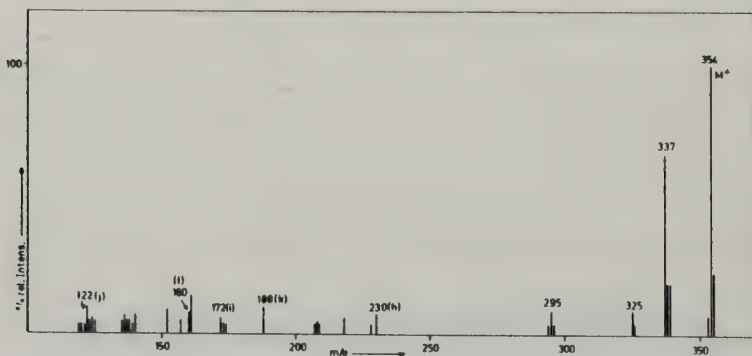
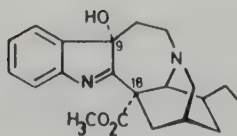
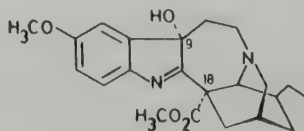


Abb.62 Massenspektrum von Hydroxyindolenincoronaridin (73)



73 (absol. Konf.)



74 (absol. Konf.)

Das massenspektrometrische Verhalten entspricht dem von Hydroxyindoleninvoacangin (74)¹⁵⁰⁾ (MS-Zerfall s. Abb.63).

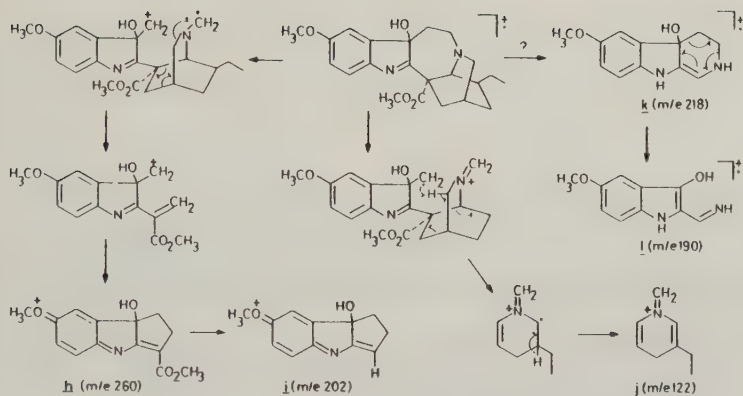


Abb.63 MS-Zerfall von Hydroxyindoleninvoacangin (74)¹⁵⁰⁾

74 fragmentiert in charakteristischer Weise: Zum einen bilden sich die Ionen h (m/e 260), i (m/e 202), k (m/e 218) und l (m/e 190). Diese enthalten den Indolteil des Moleküls. Im Massenspektrum des Alkaloids 73 findet man die vier genannten Fragmente gegenüber 74 um 30 ME zu tieferen Massen verschoben, da der Aromat nicht methoxyliert ist.

Zum anderen entsteht im Zuge der Fragmentierung aus dem alicyclischen Molekülteil das Ion j (m/e 122). j ist auch im Massenspektrum von Hydroxyindolenincoronaridin (73) vorhanden.

Durch zwei chemische Umsetzungen konnten wir die massenspektrometrisch abgeleitete Konstitution 73 bestätigen:

Reduktion der isolierten Base mit Natriumborhydrid führte zu Coronaridin (50)¹⁷²⁾.

Eine Lösung von Coronaridin (50) in Chloroform wurde eine Woche bei Raumtemperatur und Tageslicht stehen gelassen. Aus dieser Lösung isolierten wir als Hauptprodukt eine Verbindung, die in allen geprüften Eigenschaften (DC,UV,MS,¹H-NMR) mit dem Alkaloid 73 identisch war (zur absoluten Konfiguration von 73 s.S.115).

In der Natur wurde Hydroxyindolenin coronaridin (73) erstmals 1967 von DAS et al.¹⁷³⁾ als Nebenalkaloid von Conopharyngia durissima gefunden. 73 war in geringen Mengen auch in Tabernaemontana accedens nachweisbar¹⁵⁾.

2.4.2.3. Hydroxyindoleninvoacangin (74)

In sehr geringer Menge (ca. 1 mg) isolierten wir durch mehrfache präp. DC aus Fraktion E¹ ein Alkaloid (C₂₂H₂₈N₂O₄; $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$) in Form eines farblosen Lacks.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}^{314_s}$, 293, 285, 271, 225 nm) deutete auf einen Hydroxyindoleninchromophor mit einem Methoxysubstituenten im Benzolteil hin⁹⁰⁾.

Das Massenspektrum (Abb.64) stimmte mit dem von Hydroxyindoleninvoacangin (74) (MS-Zerfall Abb.63) überein.

Zum Vergleich stellten wir 74 durch Oxidation von Voacangin (51) in einer benzolischen Lösung her¹⁵⁰⁾. Natürliches und synthetisches Material erwiesen sich als identisch (DC,UV,MS,¹H-NMR).

Hydroxyindoleninvoacangin (74) wurde erstmals 1968 von THOMAS und BIEMANN aus Voacanga africana isoliert¹⁵⁰⁾.

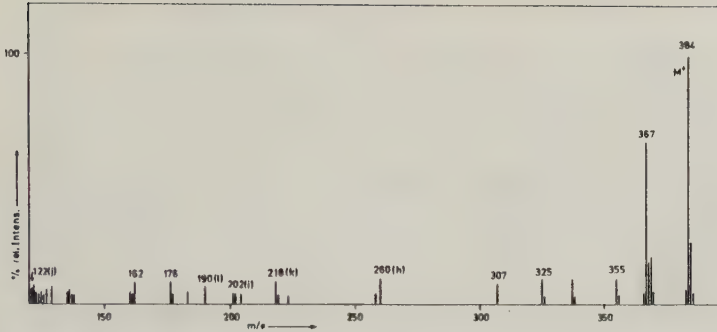


Abb.64 Massenspektrum von Hydroxyindoleninvoacangin (74)

2.4.2.4. Absolute Konfiguration der Hydroxyindolenine

Die absolute Konfiguration der Alkaloide 73 und 74 bezüglich C-9 läßt sich durch CD-Untersuchungen festlegen ³³⁾.

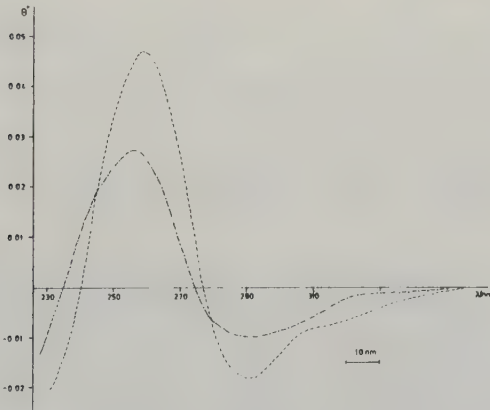
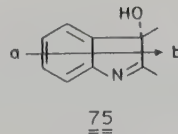


Abb.65 CD-Kurven von 73(-- -- --) und 74(=-----)

Nach KLYNE et al. ^{109a)} wird bei Hydroxyindoleninen, ähnlich wie bei Dihydroindolen, der Zusammenhang zwischen



CD und Stereochemie am besten durch eine Projektion in Richtung des Chromophors (von a nach b in 75) beschrieben (s.S.34). Ist nun in dem so erhaltenen Planardiagramm die Hydroxygruppe an C-9 auf der linken Seite der durch die Richtung von $a \rightarrow b$ und dem Chromophor bestimmten Ebene angeordnet, dann tritt im Bereich von 240 - 290 nm ein starker positiver COTTON-Effekt auf³³⁾.

Ebendies beobachtet man im Falle der Hydroxyindolenine 73 und 74. Die Hydroxygruppe muß daher in beiden Basen α -konfiguriert sein, wie es in den Formeln dargestellt ist.

2.4.2.5. Coronaridinpseudoindoxyl (77)

Aus Fraktion F² haben wir durch präp. DC ein gelbes Alkaloid ($C_{21}H_{20}N_2O_3$; $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$) gewonnen, das nicht kristallisierte.

Das UV-Spektrum (λ_{max} 402, 254, 250, 225 nm) war sehr charakteristisch und wies auf eine Base mit einem Pseudoindoxylchromophor hin⁹⁰⁾.

Durch das IR-Spektrum wurden zwei Carbonylbanden (1690 und 1725 cm^{-1}) belegt.

Im ¹H-NMR-Spektrum war u.a. das Singulett einer Methylestergruppe bei $\delta=3.30$ ppm und das Signal einer Methylgruppe als Triplett ($\delta=0.94$ ppm, $J=7$ Hz) zu erkennen; die Triplettaufspaltung forderte das Vorliegen einer Ethylgruppe.

Bei $\delta=4.53$ ppm war ein mit D₂O austauschbares Proton nachweisbar.

Die entscheidenden Strukturhinweise erhielten wir aus dem Massenspektrum (Abb.66).

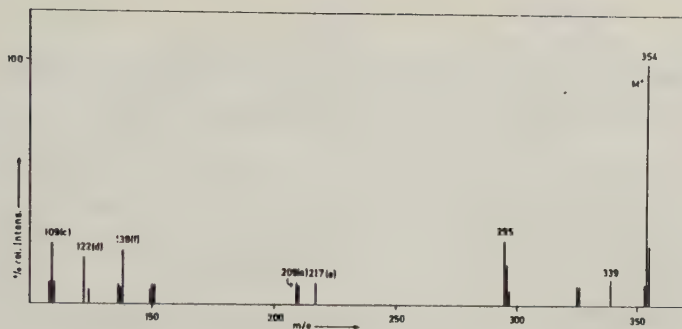
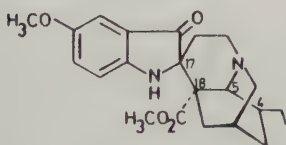
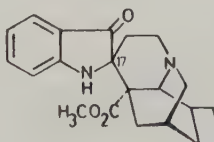


Abb.66 Massenspektrum von Coronaridinpseudoindoxyl (77)

Das Fragmentierungsverhalten kann mit dem MS-Zerfall von Voalutein (76), einem schon längere Zeit bekannten Alkaloid¹¹⁾, dessen MS-Fragmentierung von THOMAS¹⁵⁰⁾ eingehend untersucht wurde, korreliert werden (Fragmentierungsschema Abb.67).



76 (relat.Konf.)



77 (relat.Konf.)

Im Massenspektrum des von uns isolierten Alkaloids (Abb.66) findet man die Fragmente des alicyclischen Molekülteils (a, c, d, f) bei gleicher Masse wie im Massenspektrum von 76. Die den aromatischen Teil enthaltenden Ionen (b, e) sind dagegen um 30 ME zu tieferen Massen verschoben.

Aus diesen Befunden leiteten wir für die vorliegende Verbindung die Struktur des Coronaridinpseudoindoxyls (77) ab.

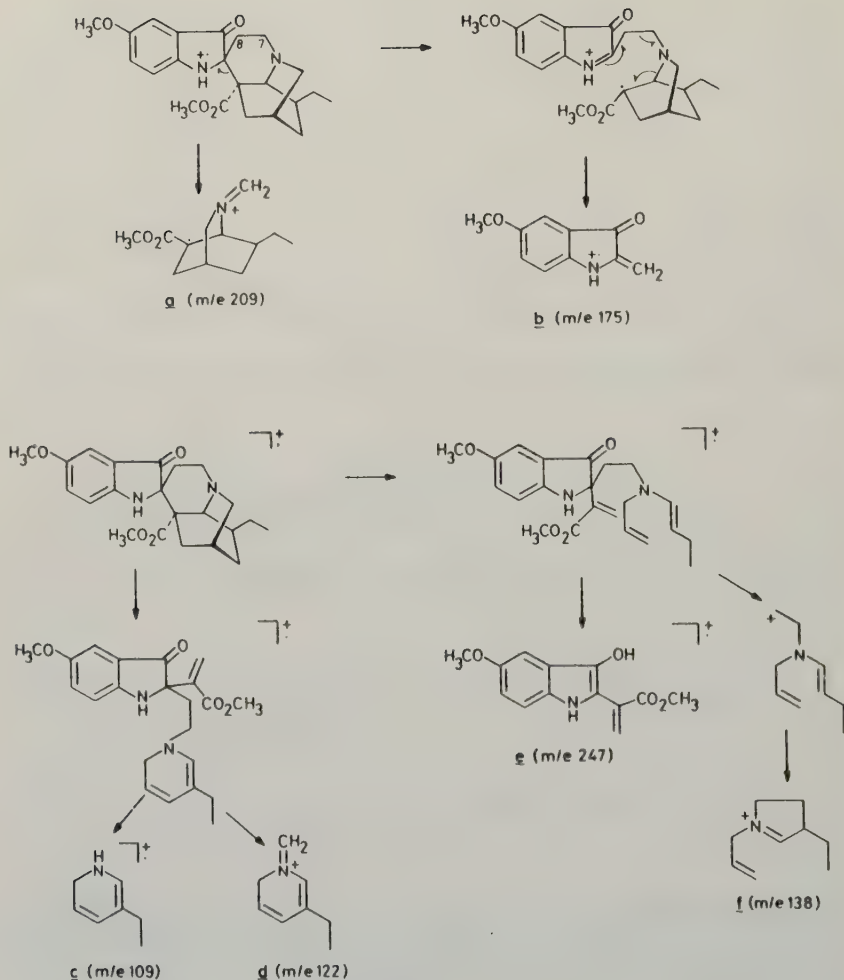


Abb.67 MS-Zerfall von Voalutein (76)^{12,150)}

Durch basenkatalysierte Umlagerung von Hydroxyindolenin-
 coronaridin (73) stellten wir Coronaridinpseudoindoxyl (77) in
 Anlehnung an HWANG et al.¹⁷⁴⁾ dar. Wir fanden hinsichtlich al-
 ler geprüfter Eigenschaften (DC,UV,MS,¹H-NMR) völlige Überein-

stimmung.

Bislang wurden keine Untersuchungen zur Bestimmung der Konfiguration an C-17 von Ibogaminpseudoindoxylen publiziert. Da uns von 77 nur eine sehr geringe Menge zur Verfügung stand, konnten auch wir diese Frage nicht entscheiden. 77 stellt deshalb die relative Konfiguration des Moleküls dar.

Coronaridinpseudoindoxyl (77) wurde in der Natur bisher erst einmal und zwar als Nebenalkaloid in Peschiera affinis gefunden¹⁷⁵⁾.

2.4.2.6. Voacanginlactam (78)

Aus Fraktion E² konnten wir durch präp. DC in sehr geringer Menge (ca. 1.5 mg) ein Alkaloid (C₂₂H₂₆N₂O₄; [α]_D²⁰ = -52°) als farblosen Lack gewinnen.

Das UV-Spektrum (λ_{max} 298, 286, 225 nm) wies auf einen im Benzolkern methoxylierten Indolchromophor hin⁹⁰⁾.

Im IR-Spektrum waren drei Banden signifikant: ind.-NH (3450 cm⁻¹), (Ester?-)Carbonyl (1725 cm⁻¹) und Carbonyl bei 1660 cm⁻¹, wodurch eine Carbonamidgruppe wahrscheinlich gemacht wurde.

Das Massenspektrum (Abb.68) stimmt mit den von THOMAS und BIEMANN^{80,150)} für Voacanginlactam (78) publizierten und ausführlich diskutierten Daten überein.

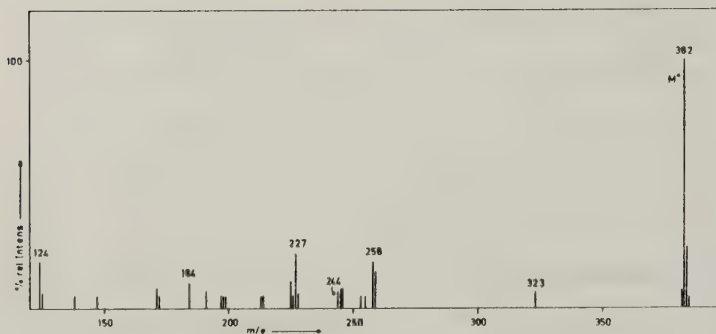
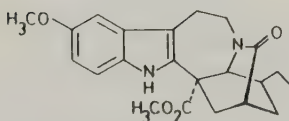


Abb.68 Massenspektrum von Voacanginlactam (78)



78 (absol.Konf.)

Für die Identitätsprüfung haben wir Voacangin mit Iod/Natriumhydrogencarbonat in Benzol/Wasser zum Lactam oxidiert³³⁾. Das erhaltene Produkt war mit dem isolierten Alka-

loid identisch (DC,UV,IR,MS, $^1\text{H-NMR}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$).

Damit ist die Position der massenspektrometrisch nicht festlegbaren Methoxygruppe und auch die absolute Konfiguration entsprechend Formel 78 bestimmt.

78 wurde in der Natur erstmals 1967 in geringer Menge in Voacanga africana gefunden¹⁵⁰⁾.

2.4.2.7. Coronaridinlactam (79)

Fraktion E² enthielt außer Voacanginlactam (78) in etwas grösserer Menge (8 mg) ein weiteres, strukturell sehr ähnlich gebautes Alkaloid ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69^\circ$) der Zusammensetzung $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 293, 285, 226 nm) war für ein im Benzolkern nicht substituiertes Indol charakteristisch⁹⁰⁾.

Das IR-Spektrum war dem von Voacanginlactam (78) sehr ähnlich (Banden bei 3450, 1725 und 1660 cm^{-1}).

Im Massenspektrum (Abb.69) findet man das Molekölion bei m/e 352. Daraus werden 15 ME (CH_3) und 59 ME (CO_2CH_3) abgespalten. Die Fragmente im mittleren Massenbereich (m/e 154, 195, 197, 214 und 228) sind analog dem MS-Zerfall von Voacanginlactam (78) erklärbar^{80,150)}.

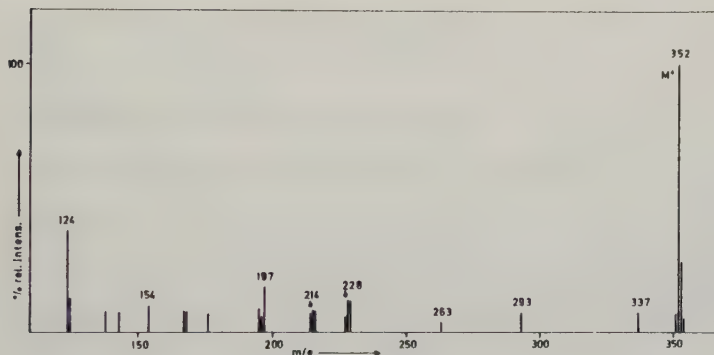
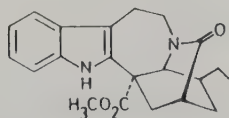


Abb.69 Massenspektrum von Coronaridinlactam (79)

Aus den oben genannten spektroskopischen Daten leiteten wir für die isolierte Base die Struktur 79 (=Coronaridinlactam) ab.



79 (absol.Konf.)

Die in 79 angegebene absolute Konfiguration wurde durch folgende Umsetzungen festgelegt:

- 1) Reduktion des Alkaloids mit LAH ergab Coronaridinol (54).
- 2) Oxidation von authentischem Coronaridin (50) mit Iod in

einer Mischung von Benzol/Wasser und Natriumhydrogencarbonat (vgl. S.88) lieferte Coronaridinlactam, das von dem nativen Alkaloid nicht unterscheidbar war (DC, UV, MS, $^1\text{H-NMR}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$).

Coronaridinlactam wurde erstmals 1972 von DELLE MONACHE et al.¹⁷⁶⁾ in der Apocynaceae Ervatamia coronaria gefunden.

In Tabernaemontana accedens konnte 79 von SCHALLER¹⁵⁾ als Nebenalkaloid nachgewiesen werden.

2.4.2.8. Heyneanin (80a) und epi-Heyneanin (80b)

Aus Fraktion D³ wurden zwei sehr ähnlich strukturierte Alkaloide durch präp. DC abgetrennt:

Für Base A ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17^{\circ}$; ca. 10 mg) und B ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39^{\circ}$; ca. 2 mg) ermittelten wir die gleiche Elementarzusammensetzung:



Ihre UV-Spektren (λ_{max} 292, 286, 225 nm) waren identisch und zeigten die Gegenwart eines unsubstituierten Indolchromophors an⁹⁰⁾.

In den ebenfalls übereinstimmenden IR-Spektren waren Banden für NH₂OH (3250 cm^{-1} , breit) sowie eine Carbonylbande (1725 cm^{-1}) zu erkennen.

Die für beide Alkaloide gleichen Massenspektren (Abb.70) zeigen das Molekülion bei m/e 354. Dieses verliert 15 ME (CH_3), 18 ME (H_2O), 44 bzw. 45 ME ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ bzw. $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$) und 59 ME (CO_2CH_3).

Die Ionen im mittleren Massenbereich sprechen für die Grundstruktur eines Alkaloids vom Ibogamin-Typ (MS-Zerfall S.78).

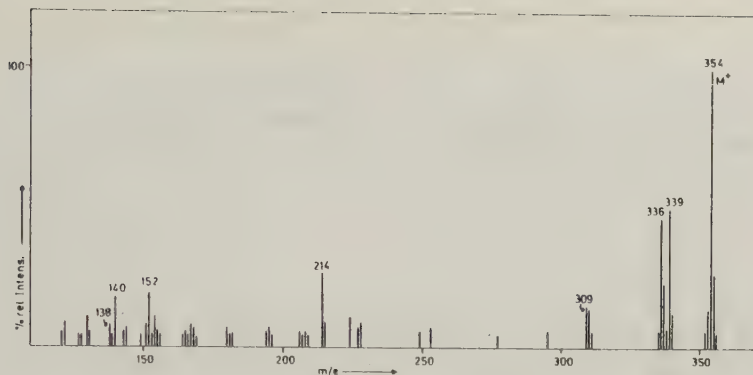
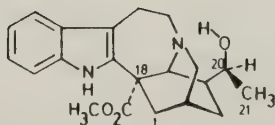


Abb.70 Massenspektrum von Heyneanin (80a) bzw. 80b

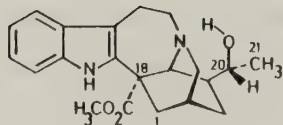
Wie im Falle des Coronaridins (50) findet man zwei Fragmente bei m/e 214 (=c) und m/e 253 (=b), was auf eine Methylesterfunktion an C-18 (vgl.80) hindeutet.

Dagegen sind die Ionen e (m/e 138) und f (m/e 152) im MS von Coronaridin (50) (Abb.42) um 16 ME nach höheren Massen verschoben: Im alicyclischen Molekülteil muß daher eine zusätzliche Hydroxylgruppe vorhanden sein. Die aus dem Molekülion erfolgende Abspaltung von C_2H_5O und C_2H_4O weist darauf hin, daß eine Substitution am C-20 in der Ethylseitenkette vorliegt. Auch der signifikante Verlust von 15 ME (CH_3) aus dem Molekülion spricht dafür, daß sich die Hydroxylgruppe nicht am C-21 befindet.

Aus den oben angeführten spektroskopischen Daten leiten sich für A und B die Konstitution eines 20-Hydroxycoronaridins ab. In der Natur wurden bereits zwei Alkaloide mit dieser Struktur gefunden: Heyneanin (80a) und epi-Heyneanin (80b)^{62,177,178}.



80a (absol.Konf.)



80b (absol.Konf.)

Nach Untersuchungen einer französischen Arbeitsgruppe^{62,178)} ist es möglich, bei Epimeren dieses Typs die Konfiguration an C-20 ¹H-NMR-spektroskopisch zu bestimmen:

Im ¹H-NMR-Spektrum von Heyneanin (80a) befindet sich das Dublett der zur Hydroxylgruppe benachbarten Methylgruppe (C-21) bei höherem Feld ($\delta=1.13$ ppm, $J=7$ Hz) als beim epi-Heyneanin (80b) ($\delta=1.26$ ppm, $J=6$ Hz).

Umgekehrtes gilt für das Methinproton an C-20: Es erscheint im Protonenresonanzspektrum von 80a bei $\delta=4.17$ ppm (qd, $J_1=7$ Hz, J_2 nicht aufgelöst) und im Spektrum von 80b bei $\delta=3.85$ ppm ($J_1=6$ Hz, $J_2=2$ Hz).

Die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen finden ihre Erklärung in der Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Proton der Hydroxylgruppe und N_b (vgl. 80a und 80b), wodurch die freie Drehbarkeit der Ethylgruppe aufgehoben wird. Damit werden für die Methylgruppe bzw. das Methinproton an C-20 in den Epimeren verschiedene magnetische Umgebungen geschaffen, die zu unterschiedlichen Verschiebungen in den Protonenresonanzspektren führen.

Da im Heyneanin (80a) bzw. epi-Heyneanin (80b) die absoluten Konfigurationen an den Chiralitätszentren C-4, 5 und 18 feststehen¹⁵²⁾, entspricht C-20 in 80a der S-Konfiguration und in

8Ob der R-Konfiguration.

Der Vergleich der ^1H -NMR-Spektren (Abb.71 und 72) und Drehwerte von A und B mit Heyneanin bzw. epi-Heyneanin zeigte, daß A mit Heyneanin (8Oa) und B mit epi-Heyneanin (8Ob) identisch ist^{62,65,178,177,39}).

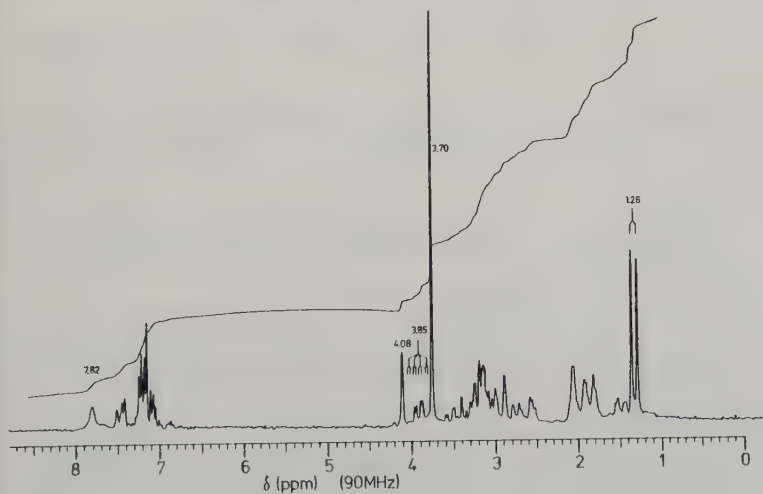
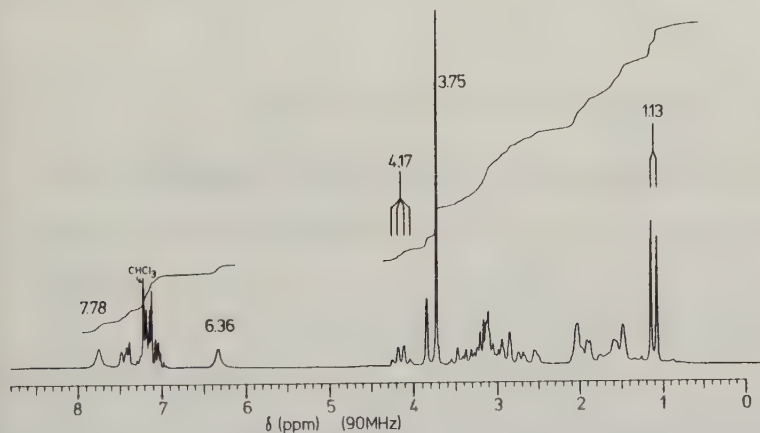


Abb.71 ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von Heyneanin (8Oa)

Abb.72 ^1H -NMR-Spektrum (90 MHz) von epi-Heyneanin (8Ob)

Heyneanin (80a) ist in geringen Mengen schon aus mehreren Apocynaceen (auch Tabernaemontana-Arten; vgl. Tab. 2, S. 6) isoliert worden^{11,39}).

epi-Heyneanin (80b) wurde erstmals 1975 als Nebenalkaloid in Pandaca mocquersii var. pendula beschrieben⁶²). In Peschiera affinis war 80b 1976 als Hauptalkaloid nachweisbar⁶⁵).

2.4.2.9. Ein neues Alkaloid vom Ibogamin-Typ

Strukturaufklärung von 20(R)-Hydroxyibogamin (82)

Aus Fraktion G⁶ konnte durch präp. DC ein Alkaloid vom Schmelzpunkt 172 - 174 °C und $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ gewonnen werden. Die Elementarzusammensetzung wurde zu C₁₉H₂₄N₂O bestimmt.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 291, 283, 276_s, 227 nm) belegte die Gegenwart eines unsubstituierten Indolchromophors⁹⁰).

Im IR-Spektrum waren Banden für NH (3400 cm⁻¹) und OH (3200 cm⁻¹, breit) zu erkennen.

Durch Acetylierung unter Standardbedingungen wurde ein Monoacetylderivat erhalten.

Anhand des Massenspektrums (Abb. 73) war die Konstitution der Base weitgehend ableitbar:

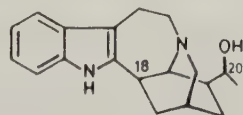
Aus dem Moleküllion m/e 296 erfolgt leichte Abspaltung von 15 ME (CH₃) und 18 ME (H₂O) sowie charakteristischer Verlust von 44 bzw. 45 ME (C₂H₄O bzw. C₂H₅O).

Die Fragmente im mittleren Massenbereich deuten auf ein Alkaloid vom Ibogamin-Typ (Fragmentierungsschema Abb. 39, S. 78).

Die "aromatischen" Schlüsselfragmente b (m/e 195) und

c (m/e 156) sind gegenüber Ibogamin (47) unverändert. Alle Ionen, die den aliphatischen Molekülteil repräsentieren, sind dagegen um 16 ME zu höheren Massen verschoben (e zu m/e 138, f zu m/e 152 und g zu m/e 165). Diese Massenverschiebungen entsprechen erneut einer zusätzlichen Hydroxylgruppe im alicyclischen Teil.

Die signifikanten Abspaltungen von 15, 44 und 45 ME aus dem Molekülion weisen darauf hin, daß sich die Hydroxylgruppe in der gleichen Position in der Ethylseitenkette wie beim Heyneanin (S.122) befindet.



81 (relat.Konf.)

Anhand der spektroskopischen Daten kommt man zur Struktur 81 (=20-Hydroxyibogamin).

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an C-18 führten wir eine CD-Untersuchung durch: Im Bereich von 260 - 290 nm trat ein starker positiver COTTON-Effekt auf. 81 besitzt damit an C-18 die gleiche absolute Konfiguration wie Ibogamin (47)¹⁵².

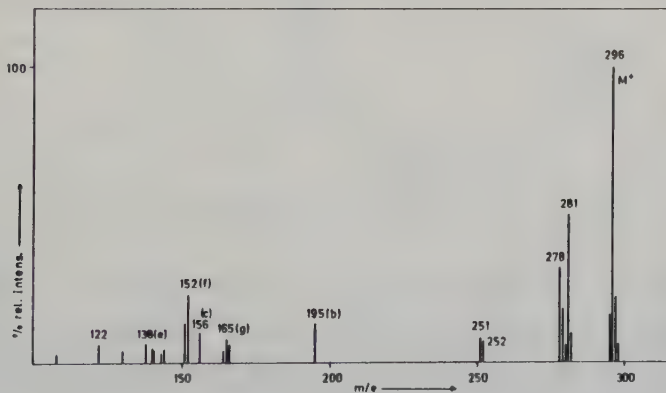
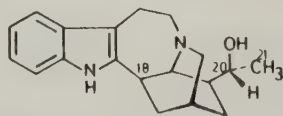


Abb.73 Massenspektrum von 20(R)-Hydroxyibogamin (81)

Zur Bestimmung der Konfiguration an C-20 wurde das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb.74) von 81 untersucht.

Man findet für die Methylprotonen an C-21 ein Dublett bei $\delta=1.34$ ppm ($J=7$ Hz). Das Methinproton an C-20 erscheint bei $\delta=3.93$ ppm (qd, $J_1=7$ Hz; $J_2=2$ Hz). Diese Verschiebungen entsprechen den beim epi-Heyneanin (80b) gefundenen Werten für die Protonen an C-21 und C-20.

Für das isolierte Alkaloid kommt man somit zur absoluten Konfiguration 82, dem 20(R)-Hydroxyibogamin.



82 (absol. Konf.)

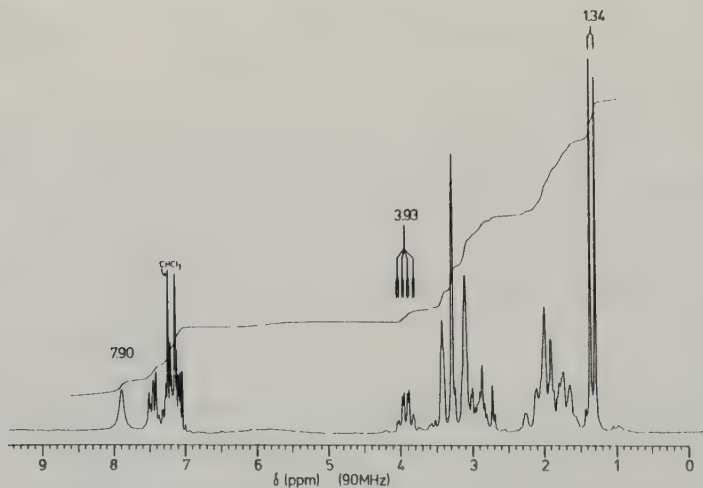


Abb.74 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (90 MHz) von 20(R)-Hydroxyibogamin (82)

20-Hydroxyibogamin (81) wurde in der Natur erstmals von SPRANZ in *Tabernaemontana amygdalifolia* gefunden¹⁴⁾. Die damals durchgeführten spektroskopischen Untersuchungen erlaubten jedoch keine Bestimmung der Konfiguration an C-20.

Später synthetisierten De BELLEFON et al.⁶²⁾ 82 durch Hydrolyse und Decarboxylierung von epi-Heyneanin (80b). Die von diesen Autoren angegebenen spektroskopischen Daten und auch der Schmelzpunkt stimmen mit unseren Ergebnissen überein.

2.4.2.10. Ibogaminpseudoindoxyl (83)

Aus Fraktion C¹ wurde nach Reinigung mittels präp. DC ein gelbes Alkaloid ($[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$) vom Schmelzpunkt 137 - 138 °C gewonnen. Die elementare Zusammensetzung war C₁₉H₂₄N₂O.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 400, 255_s, 250, 228 nm) wies auf einen Pseudoindoxylchromophor hin⁹⁰⁾.

Im IR-Spektrum waren Banden für NH (3350 cm⁻¹) und eine konjugierte Carbonylgruppe (1670 cm⁻¹) zu erkennen.

¹H-NMR-spektroskopisch ließen sich vier Aromatenprotonen (m, $\delta=6.71-7.65$ ppm), NH (s, 4.62 ppm) und das Methyltriplett (0.97 ppm, J=7 Hz) einer Ethylgruppe nachweisen.

Im Massenspektrum (Abb.75) deuten die Fragmente m/e 122, 138 und 150 auf das Vorliegen eines Ibogamin-Grundgerüsts hin¹⁵⁰⁾.

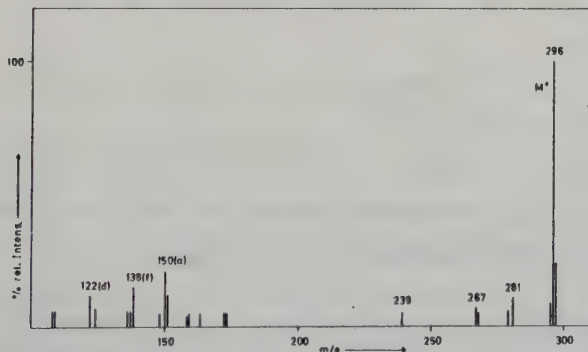
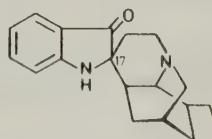


Abb.75 Massenspektrum von Ibogaminpseudoindoxyl (83)

Unter Berücksichtigung des Fragmentierungsverhaltens von Pseudoindoxylen des Ibogamin-Typs (vgl.S.118) kommt man für das vorliegende Alkaloid zur Struktur 83 (=Ibogaminpseudoindoxyl).

83 stellt die relative Konfiguration des Moleküls dar. Aus den bereits im Falle des Coronaridinpseudoindoxyls dargelegten Gründen war es auch hier nicht möglich, die Konfiguration an C-17 zu bestimmen (vgl.S.119).



83 (relat.Konf.)

Ibogaminpseudoindoxyl (83) wurde 1958 als Nebenalkaloid von Tabernanthe iboga beschrieben¹⁷⁹⁾. Weitere Nachweise von 83 in der Natur sind nicht bekannt.

2.4.2.11. Ein neues Alkaloid vom Ibogaminpseudoindoxyl-Typ

Strukturaufklärung von 20(R)-Hydroxyibogaminpseudoindoxyl (84)

In sehr geringer Menge (ca.1 mg) isolierten wir aus Fraktion C² durch präp. DC ein noch nicht beschriebenes Alkaloid ($[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$) der elementaren Zusammensetzung C₁₉H₂₄N₂O₂. Die Base fiel als gelbes Öl an.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 402, 256_s, 251, 228 nm) zeigte das Vorliegen eines Pseudoindoxyls an⁹⁰⁾.

Das IR-Spektrum war mit Ausnahme einer Verbreiterung der Bande bei 3350 cm⁻¹ (zusätzlich vorhandene Hydroxylgruppe) identisch mit dem IR-Spektrum von Ibogaminpseudoindoxyl (83).

Im Massenspektrum (Abb.76) erkennt man bei m/e 312 das Mole-

kütion. Hieraus erfolgen Abspaltungen von 15 ME (CH_3), 44 und 45 ME ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ und $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$). Dies deutet auf eine Hydroxyethylgruppierung wie im 20-Hydroxyibogamin (81) hin.

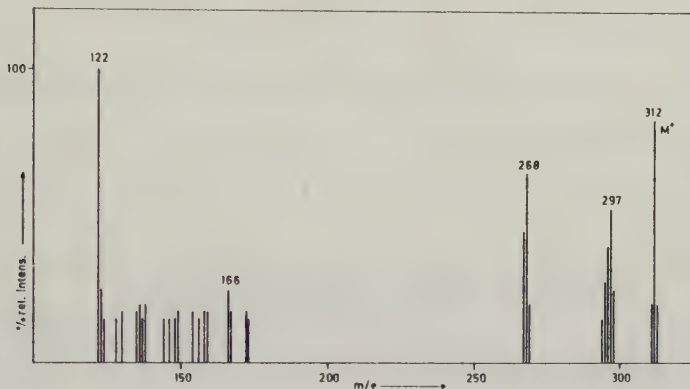
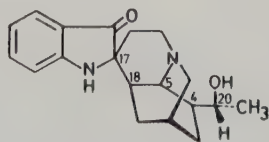


Abb.76 Massenspektrum von 20-Hydroxyibogaminpseudoindoxyl (84)

Im ^1H -NMR-Spektrum findet man das Dublett einer Methylgruppe bei $\delta=1.35$ ppm ($J=7$ Hz). Bei $\delta=3.95$ ppm (qd, $J_1=7$ Hz, $J_2=2$ Hz) erscheint ein Methinproton. Diese Verschiebungen und Aufspaltungen entsprechen den für 20(R)-Hydroxyibogamin (82) gefundenen Werten.

Aufgrund der dargelegten spektroskopischen Untersuchungen ist dem isolierten Alkaloid Struktur 84 (=20-Hydroxyibogaminpseudoindoxyl) zuzuordnen.



84 (relat.Konf.)

Es ist aus biogenetischen Gründen wahrscheinlich, daß die Konfiguration an C-4, 5 und 18 die gleiche wie im 20(R)-Hydroxyibogamin (82) ist⁹⁾. C-20 in 84 wäre damit R-konfiguriert.

Über die Konfiguration an C-17 können wir aus den gleichen Gründen wie im Falle des Coronaridinpseudoindoxyls (77) (S.119) keine Aussage machen. 84 stellt daher die relative Konfiguration der Base dar.

Auf die Bildung von Pseudoindoxylen als Artefakte wird in der Diskussion eingegangen.

2.5. Alkaloide aus Tabernaemontana olivaceae

2.5.1. Isolierung und Auftrennung der Alkaloide

450 g getrocknete Stengel von Tabernaemontana olivaceae (aus Peru) wurden mit Methanol erschöpfend extrahiert. Wir erhielten 25 g Extrakt, aus dem in üblicher Weise der basische Chloroformextrakt hergestellt worden ist. Die anfallenden 2.2 g Rohbasengemisch haben wir gemäß Abb.77 weiter aufgetrennt.

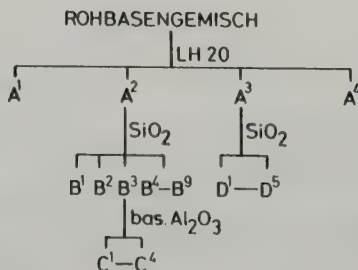


Abb.77 Trennungsschema des Rohbasengemisches von Tabernaemontana olivaceae

2.5.2. Beschreibung der isolierten Alkaloide

2.5.2.1. Iboga-Alkaloide

2.5.2.1.1. Bereits in dieser Arbeit beschriebene Basen

Einige der aus Tabernaemontana olivaceae isolierten Basen waren bereits in I. glandulosa bzw. I. quadrangularis aufgefunden worden. Diese Alkaloide sind in Tabelle 12 zusammengefaßt. Die Strukturen sind sowohl aufgrund der spektroskopischen Daten als auch durch direkten Vergleich mit den bereits früher erwähnten Alkaloiden gesichert.

Alkaloid	Seite	Fraktion in Abb. 77
Coronaridin (<u>50</u>)	80	D ¹ , D ²
Voacangin (<u>51</u>)	82	D ¹ , D ² , B ¹
Ibogamin (<u>47</u>)	76	D ⁴
Ibogain (<u>48</u>)	79	D ⁴
Heyneanin (<u>80a</u>)	122	D ⁵
Hydroxyindolenin coronaridin (<u>73</u>)	112	B ¹
Hydroxyindolenin voacangin (<u>74</u>)	114	B ¹
Coronaridin pseudoindoxyl (<u>77</u>)	116	A ³

Tab. 12 Bereits in dieser Arbeit beschriebene Alkaloide aus Tabernaemontana olivaceae

2.5.2.1.2. Voalutein (76)

Neben Coronaridin pseudoindoxyl (77) wurde aus Fraktion A³ in vergleichsweise geringerer Menge ein anderes gelb gefärbtes Alkaloid (C₂₂H₂₈N₂O₄; [α]_D²⁰ = -120°) gewonnen.

Das UV-Spektrum (λ_{max} 410, 255, 228 nm) deutete auf einen im Benzolkern methoxylierten Pseudoindoxylchromophor hin¹¹⁾.

Das IR-Spektrum mit Banden bei 3350 cm^{-1} (NH), 1725 und 1690 cm^{-1} (C=O) war nahezu identisch mit dem IR-Spektrum von Coronaridinpseudoindoxyl (77).

Aufgrund von UV- und Massenspektrum (Abb.78) konnten wir die Base als Voalutein (76) (=Voacanginpseudoindoxyl) identifizieren.

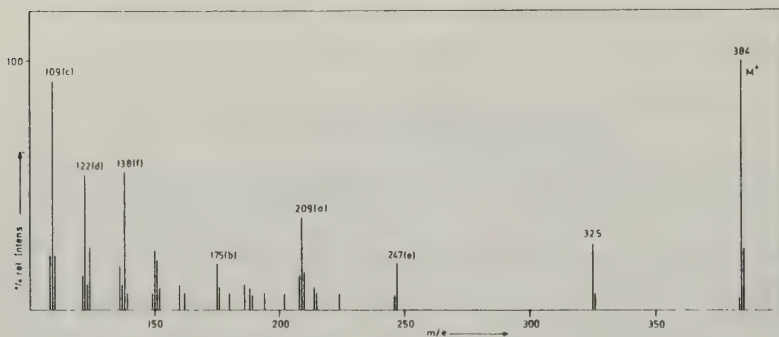
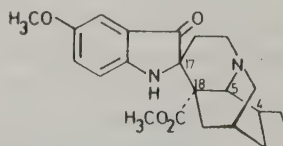


Abb.78 Massenspektrum von Voalutein (76)

Das Massenspektrum stimmt mit dem Literaturspektrum überein^{12,150} (zur Fragmentierung von 76 s.S.118).



76 stellt die relative Konfiguration des Alkaloids dar. Aus den gleichen Gründen wie bei Coronaridinpseudoindoxyl (77) (S.119) muß auch hier die Konfiguration an C-17 offen bleiben.

Voalutein (76) wurde bisher in Rejoua aurantiaca¹⁸⁰⁾ und Tabernaemontana rupicola⁵³⁾ nachgewiesen.

Auf die eventuell mögliche Entstehung als Artefakt im Zuge der Aufarbeitung wird in der Diskussion eingegangen werden.

2.5.2.1.3. 20(S)-Hydroxyvoacangin (85)

Aus den Fraktionen C¹ und D⁵ fiel ein Alkaloid (C₂₂H₂₈N₂O₄; $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$) mit dem Schmelzpunkt 162 - 164 °C an.

Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 301, 286, 225 nm) sprach für einen im Benzolkern methoxylierten Indolchromophor⁹⁰).

Durch das IR-Spektrum wurde eine NH-(3450 cm⁻¹) und eine Carbonylgruppe (1725 cm⁻¹) belegt.

Das Massenspektrum (Abb.79) zeigt große Ähnlichkeit mit dem Massenspektrum von Heyneanin (80a).

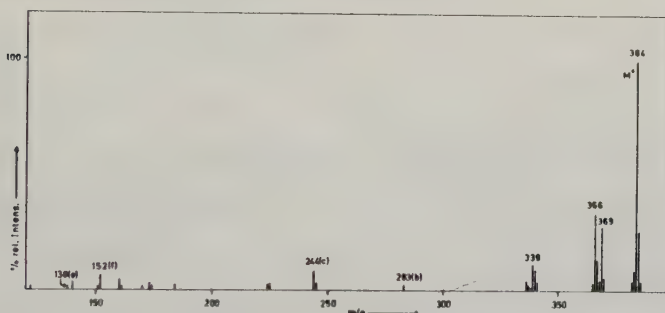


Abb.79 Massenspektrum von 20(S)-Hydroxyvoacangin (85)

Auch in Abb.79 erfolgt aus dem Molekölion der Verlust von 15, 18, 44 und 45 ME, was für eine Ethylgruppe mit sekundärer Alkoholfunktion spricht (Acetylierung lieferte ein Monoacetylderivat).

Die Ionen e und f (vgl.Abb.39,S.78), die den alicyclischen Molekülteil enthalten, findet man bei den gleichen Massen (m/e 138 und 152) wieder wie beim Heyneanin (80a).

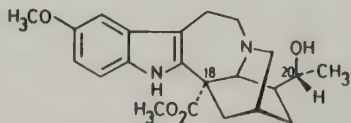
Dagegen sind die Schlüsselfragmente b (m/e 253) und c (m/e 214), die den Indolteil enthalten, um 30 ME zu höheren Massen ver-

schofen. Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit dem auch aus dem UV-Spektrum abgeleiteten Methoxysubstituenten am Benzolring.

Im ^1H -NMR-Spektrum bildeten die aromatischen Protonen ein ABX-System ($\text{H}_\text{A}:\delta=7.17\text{ ppm}, J_{\text{AB}}=8\text{ Hz}$; $\text{H}_\text{B}:\delta=6.84\text{ ppm}, J_{\text{BA}}=8\text{ Hz}$, $J_{\text{BX}}=2.5\text{ Hz}$; $\text{H}_\text{X}:\delta=6.87\text{ ppm}, J_{\text{BX}}=2.5\text{ Hz}$). Dieses Protonenmuster ist hinsichtlich der Verschiebungen und Kopplungen identisch mit dem Aromatenspektrum im Voacangin (51) (S.204).

Die mit einer Hydroxylgruppe substituierte Ethylseitenkette lieferte ein Methyl dublett ($J=7\text{ Hz}$) bei $\delta=1.11\text{ ppm}$ und für das Methinproton ein Signal bei $\delta=4.17\text{ ppm}$ (qd, $J_1=7\text{ Hz}$; $J_2=\text{nicht aufgelöst}$) (vgl. S.124).

Aufgrund der spektroskopischen Untersuchungen kommt man für das Alkaloid zu Konstitution 85 (=20-Hydroxyvoacangin).



85 (absol.Konf.)

Zur Festlegung der absoluten

Konfiguration an C-18 führten wir eine CD-Untersuchung durch. Wir fanden im Bereich von 250 - 290 nm einen negativen COTTON-Effekt. Die absolute Konfiguration an C-18 entspricht somit der in Formel 85 dargestellten¹⁵²).

Die Bestimmung der Konfiguration an C-20 erfolgte wie beim Heyneanin (80a) ^1H -NMR-spektroskopisch (s.S.124); C-20 muß S-konfiguriert sein^{62,178}).

Die von uns gefundenen spektroskopischen Daten wie auch der Schmelzpunkt und Drehwert waren in guter Übereinstimmung mit

den für Voacristin (=20(S)-Hydroxyvoacangin (85) publizierten Werten¹⁸¹⁾.

Voacristin (85) wurde 1957 in Voacanga africana entdeckt¹⁸¹⁾ und konnte später - teilweise als Hauptalkaloid - in einigen anderen Apocynaceen (Voacanga- und Conopharyngia-Arten) nachgewiesen werden¹¹⁾.

Das Vorkommen von 85 in einer Tabernaemontana-Spezies ist hingegen noch nicht literaturbekannt.

2.5.2.2. Ein Alkaloid vom Sarpagin-Typ

Akuammidin (88b)

Aus Fraktion B⁴ wurde durch präp. DC eine Base vom Schmelzpunkt 240 - 242 °C und Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ$ isoliert. Die Elementarzusammensetzung bestimmten wir zu C₂₁H₂₄N₂O₃.

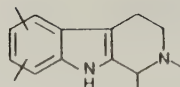
Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 292, 281, 275_s und 226 nm) war charakteristisch für einen im Benzolkern unsubstituierten Indolchromophor⁹⁰⁾.

Im IR-Spektrum konnten Banden für NH (3450 cm⁻¹), OH (3200 cm⁻¹, breit) und C=O (1720 cm⁻¹) leicht zugeordnet werden.

Die entscheidenden Hinweise auf die Struktur des Alkaloids erhielten wir aus dem Massenspektrum (Abb.80):

Neben dem Molekülion bei m/e 352 findet man ein starkes Fragment bei M⁺-1 (m/e 351). Diese bevorzugte Abspaltung von Wasserstoff aus dem Molekülion ist innerhalb der Indolalkaloide charakteristisch für Basen, die als Strukturelement ein

Tetrahydro- β -carbolingerüst 86
besitzen ¹⁸²⁾.



86

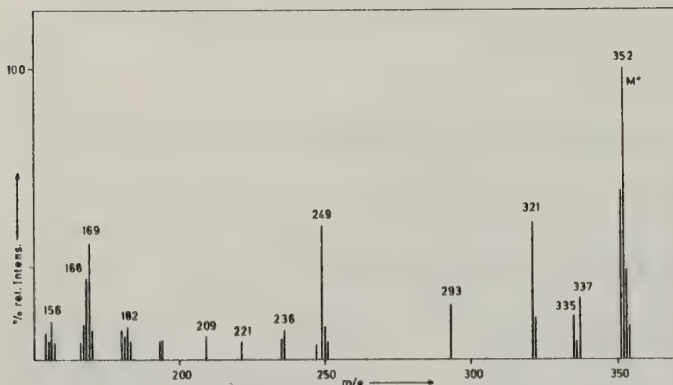
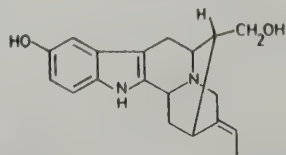


Abb.80 Massenspektrum von Akuammidin (88b)

Ein Verlust von 31 ME aus M^+ macht eine $-CH_2OH$ -Gruppe wahrscheinlich (Acetylierung lieferte ein Monoacetylderivat); eine Abspaltung von 59 ME aus dem Molekülion weist auf eine Methylestergruppe hin.

Die Fragmente m/e 249, 169 und 168 sind (im Zusammenhang mit dem starken Ion bei M^+-1) für ein Alkaloid vom Sarpagin-Typ (87)⁺ charakteristisch ^{182,183)}.

Für diese Schlüsselfragmente werden in der Literatur die



87 (relat.Konf.)

^{+) Im MS von Sarpagin findet man die Ionen m/e 249, 169 und 168 um 16 ME zu höheren Massen verschoben, da 87 im Aromatenteil hydroxyliert ist.}

Strukturen a - d (Abb.81 diskutiert^{182,183}). Ihr Bildungsmechanismus ist noch weitgehend ungeklärt.

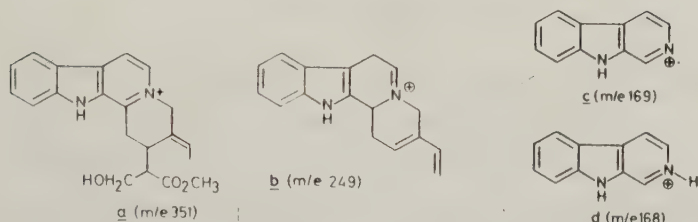
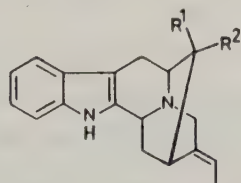


Abb.81 Schlüsselfragmente von Sarpagin-Alkaloiden^{182,183})

Anhand des Massenspektrums ergeben sich die alternativen Strukturen 88a und 88b. Beide Alkaloidstrukturen wurden schon in der Natur gefunden und Polyneuridin (88a)^{182a)} bzw. Akuammidin (88b)^{182b)} genannt.



88 (absol. Konf.)

a) $R^1 = CH_2OH$, $R^2 = CO_2CH_3$

b) $R^1 = CO_2CH_3$, $R^2 = CH_2OH$

Schmelzpunkt und Drehwert des isolierten Alkaloids stimmten mit den Literaturwerten von Akuammidin (88b) überein^{140,184a)}. 88b stellt die absolute Konfiguration des Moleküls dar. Sie wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse festgelegt^{184b)}.

Es ist auch möglich, a) anhand des 1H -NMR-Spektrums und b) durch eine Cyclisierungsreaktion zwischen 88a und 88b zu unterscheiden.

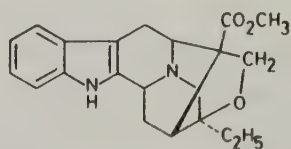
a) Im 1H -NMR-Spektrum von 88b findet man das Singulett der Methylesterprotonen bei $\delta = 2.93$ ppm. Diese hohe Signallage

ist ungewöhnlich und fordert eine Beeinflussung der Methyl-
estergruppe durch das aromatische System⁹⁴⁾. Zu einem solchen
Effekt kann es nur in Struktur 88b kommen.

b) SCHALLER¹⁵⁾ konnte zeigen, daß sich Sarpagin-Alkaloide, die
am C-16 eine vom Benzolkern weggerichtete primäre Alkoholfunk-
tion und in C-20 eine Ethylidengruppe tragen, protonenkataly-
tisch isomerisieren lassen. Dabei kommt es unter Beteiligung
der erwähnten Gruppierungen zur Bildung cyclischer Ether.

Im Falle des Akuammidins (88b) sollte diese Reaktion ebenfalls
möglich sein und als Produkt den cyclischen Ether 89 ergeben:

Nach der Behandlung des von uns iso-
lierten Alkaloids mit Salzsäure fiel
ein einheitliches Produkt an, das
nicht mehr acetylierbar war.



89 (absol.Konf.)

Das Massenspektrum (Abb.82) zeigt
das Molekülion bei m/e 352.

Im Unterschied zum MS von Akuammidin (88b)(Abb.80) erfolgt aus
 M^+ keine Abspaltung von 17 ME. Dagegen findet man in Abb.82 ein
Fragment bei M^+-29 , entsprechend dem Verlust einer Ethylgruppe
aus dem Molekülion.

Im ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsprodukts war keine Ethyli-
dengruppierung mehr zu erkennen. Bei $\delta=0.95$ ppm (t, J=7 Hz) er-
schien jetzt ein Methyltriplett, in Übereinstimmung mit dem
Vorliegen einer Ethylgruppe.

Diese spektroskopischen Daten entsprechen den Untersuchungen
von SCHALLER¹⁵⁾ und bestätigen für das Isomerisierungsprodukt

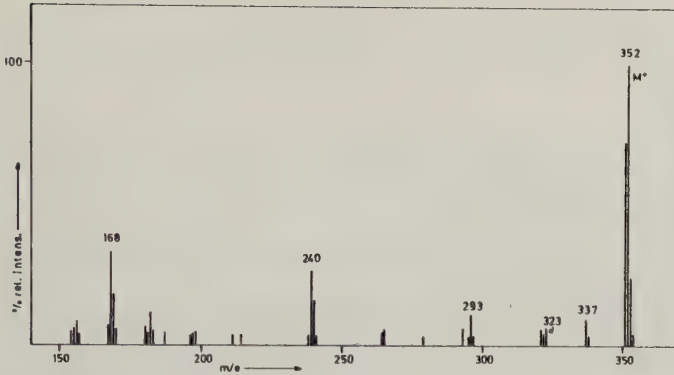


Abb.82 Massenspektrum von Cycloakuamidin (89)

die Struktur des Cycloakuamidins (89).

Bei dem isolierten Alkaloid ist daher die Konstitution des Akuamidins (88b) bewiesen.

Akuamidin (88b) ist als Inhaltsstoff zahlreicher Apocynaceen bekannt¹¹⁾. In Pflanzen der Gattung Tabernaemontana wurde 88b erst kürzlich gefunden (in Tabernaemontana amygdalifolia¹⁴⁾).

2.5.2.3. Ein neues Alkaloid vom Aspidospermatin-Typ

Strukturaufklärung von Condyllocarpin-N_b-oxid (94)

Aus Fraktion B⁸ isolierten wir ein noch nicht beschriebenes Alkaloid (C₂₀H₂₂N₂O₃; [α]_D²⁰ = +694°), das aus Methanol mit dem Schmelzpunkt 203 - 204 °C (Zers.) anfiel.

Das sehr charakteristische UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 328, 294, 225 nm) wies auf das Vorhandensein eines β -Anilinoacrylsäureesterchromophors hin.

Im IR-Spektrum wurden Banden für NH (3350 cm^{-1}) und eine konjugierte Carbonylgruppe (1680 cm^{-1}) registriert.

Das Massenspektrum (Abb.83 und 84) war deutlich temperaturabhängig, was auf thermische Strukturveränderungen hindeutet. Bei 70°C Aufnahmetemperatur (Abb.83) wird ein Spektrum mit dem schwersten Ion bei m/e 322 registriert. Bei 120°C erscheint das schwerste Ion bei m/e 338 und außer m/e 322 wird auch m/e 321 als starkes Fragment aufgezeichnet.

Dieser Verlust von 16 bzw. 17 ME aus m/e 338 wäre durch das Vorliegen einer N-Oxidgruppe erklärbar¹⁸⁵⁾. Um dies zu beweisen, wollten wir die N-Oxidgruppe zum Amin reduzieren: Als Reduktionsmittel wurden a) Eisen(II)sulfat¹⁸⁶⁾ und b) Wasserstoff/Platin(IV)oxid¹⁸⁷⁾ eingesetzt.

a) Reduktion des Alkaloids mit Eisen(II)sulfat in Wasser/Methanol lieferte in befriedigender Ausbeute ein einheitliches Produkt, dessen Massenspektrum mit Abb.83 identisch war.

b) Bei der katalytischen Hydrierung an Platin(IV)oxid erhielten wir eine einzige Verbindung (Molgewicht 324), deren Massenspektrum in Abb.85 zu sehen ist.

Diese Befunde können so erklärt werden, daß durch die Reduktion a) nur die N-Oxidgruppe zum Amin reduziert wurde, während b) darüber hinaus zur Hydrierung einer Doppelbindung führte.

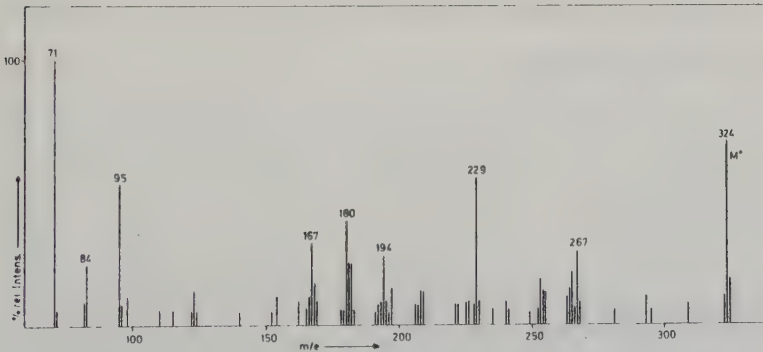
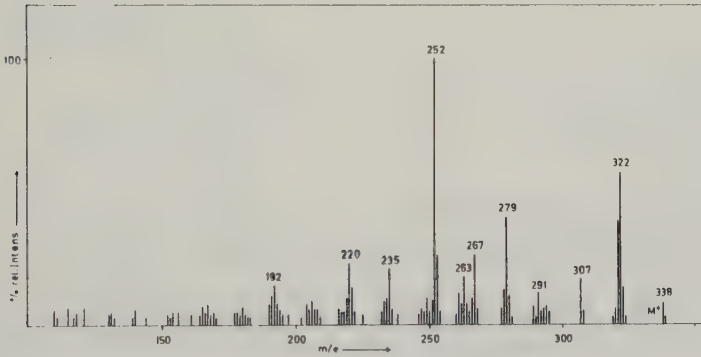
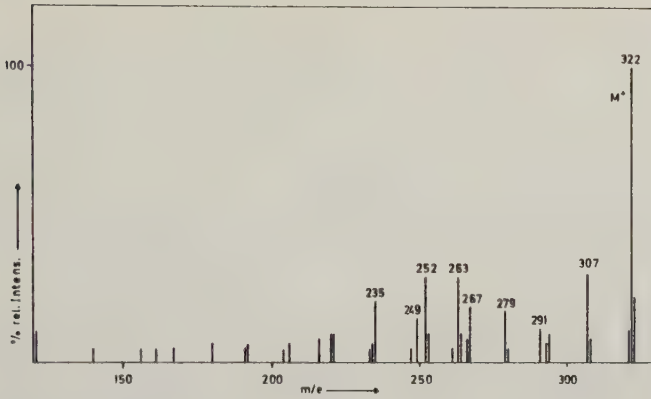
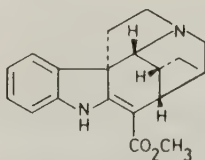


Abb.83 Massenspektrum von Condyllocarpin (91)

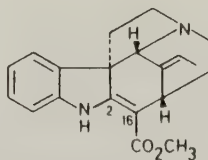
Abb.84 Massenspektrum von Condyllocarpin-N_b-oxid (94)

Abb.85 Massenspektrum von Tubotaiwin (90)

UV- und Massenspektrum der bei der Reduktion b) entstandenen Verbindung waren identisch mit den Literaturspektren von Tubotaiwin (90)¹⁸⁸).



90 (absol. Konf.)



91 (absol. Konf.)

Für das im Zuge der Reduktion a) entstandene Produkt wurde dadurch die Struktur 91 wahrscheinlich gemacht: Dieses Alkaloid ist schon seit längerer Zeit bekannt und wird Condylocarpin genannt¹⁹²).

Wir verglichen das Massenspektrum (Abb. 83) der desoxygenierten Verbindung mit dem Literaturmassenspektrum von Condylocarpin¹⁸⁹): Die Spektren waren zwar sehr ähnlich, jedoch nicht völlig identisch. Besonders fiel auf, daß der base peak des Literaturmassenspektrums bei m/e 121 im MS der desoxygenierten Base nur schwach auftritt.

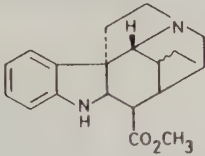
Weitergehende Untersuchungen waren daher erforderlich zur Klärung der Frage, ob diese Diskrepanz auf unterschiedliche MS-Aufnahmebedingungen oder aber strukturelle Differenzen zurückzuführen war.

Es lag nahe, zur weiteren Strukturuntersuchung das isolierte Alkaloid mit Zink und Schwefelsäure zu reduzieren und das MS der Reaktionsprodukte zu analysieren: Denn Condylocarpin (91) sollte durch diese Reduktion leicht in das entsprechende Tetrahydroalkaloid (92) überführbar sein¹³³). Dessen MS-Zer-

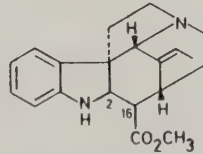
fall ist nach Untersuchungen von BIEMANN et al.^{134,189)} sehr charakteristisch.

Wir reduzierten sowohl das isolierte Alkaloid (MG 338) als auch die desoxygenierte Base (MG 322) und erhielten in beiden Fällen jeweils drei gleiche Produkte, die durch DC auf basischem Aluminiumoxid trennbar waren.

Das Massenspektrum (Abb.86) der polarsten Komponente (=I) ist identisch mit dem Literaturspektrum von Tetrahydrocondylocarpin (92)¹⁸⁹⁾.



92 (relat.Konf.)



93 (relat.Konf.)

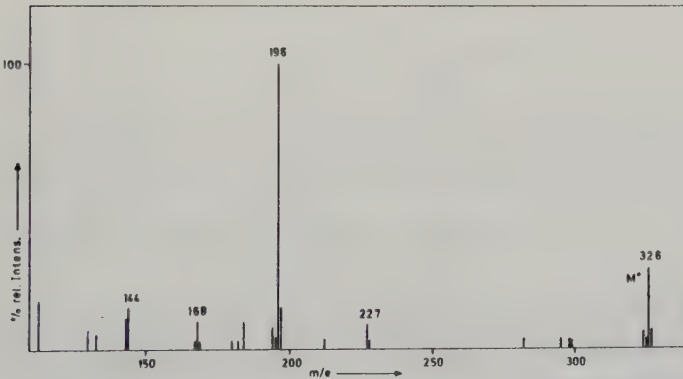


Abb.86 Massenspektrum von Tetrahydrocondylocarpin (92)

Die Komponente II der Reduktion besaß das Molgewicht 324 und konnte durch Hydrierung leicht in 92 überführt werden. UV- und Massenspektrum waren mit der Struktur eines 2,16-Dihydrocondylocarpins (93) in Übereinstimmung.

Über das dritte Reaktionsprodukt (=Komponente III) wird auf Seite 150 berichtet.

Faßt man die Ergebnisse der spektroskopischen und chemischen Untersuchungen am isolierten Alkaloid zusammen, so kommt man für die neue Base zur Struktur 94, d.h. zur Konstitution des Condylocarpin-N_b-oxids.

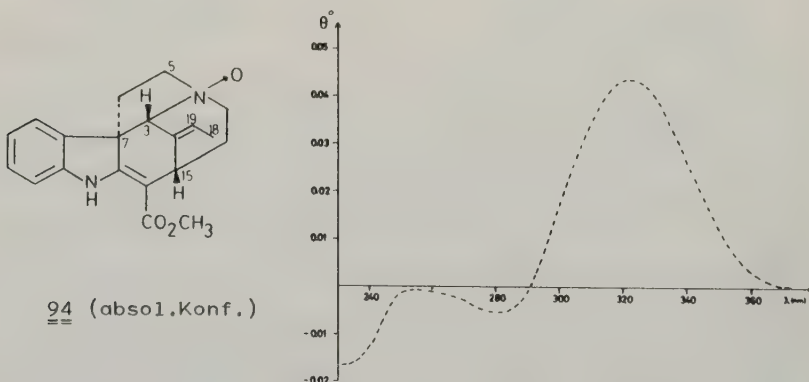


Abb.87 CD-Kurve von Condylocarpin-N_b-oxid (94)

Nunmehr blieb noch die Frage nach der Stereochemie des Moleküls zu beantworten:

Um die absolute Konfiguration an C-7 zu bestimmen, führten wir eine CD-Untersuchung durch. Die hierbei erhaltene CD-Kurve (Abb.87) zeigt den gleichen Verlauf wie die Kurve von

Condylocarpin (91)^{109b)}, dessen absolute Konfiguration durch chemische Korrelation mit Akuammicin (34) bekannt ist¹⁹⁰⁾. Die Stereochemie an C-7 muß in 94 und 91 daher gleich sein. Durch die Konfiguration von C-7 sind auch die sterischen Verhältnisse an C-3 und C-15 entsprechend Formel 94 festgelegt^{109b)}.

Die Konfiguration an C-19 wurde durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von Condylocarpin-N_b-oxid (94) (Abb.88) und Condylocarpin (91) (dargestellt aus dem N_b-Oxid durch Reduktion mit Eisen(II)sulfat, vgl.S.142)¹⁹¹⁾ abgeleitet:

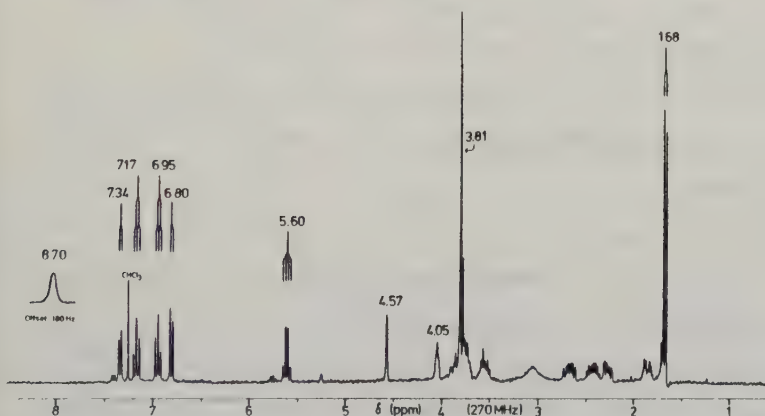


Abb.88 ¹H-NMR-Spektrum (270 MHz) von Condylocarpin-N_b-oxid

Im ¹H-NMR-Spektrum des N_b-Oxids findet man die Signale der Protonen, die dem Sauerstoff der N_b-Oxidgruppe räumlich benachbart sind, bei tieferem Feld als im ¹H-NMR-Spektrum von Condylocarpin (91)⁺.

⁺) Auf S.155 wird der Einfluß einer N-oxidgruppe auf die chemische Verschiebung von Protonen ausführlich behandelt (Lit.s. dort).

In Tabelle 13 sind vier Signale als Beispiele aufgeführt:

	Condyllocarpin (<u>91</u>)	Condyllocarpin-N _b -oxid (<u>94</u>)
H-3	4.10 ppm	4.57 ppm
H-19	5.30 ppm	5.60 ppm
H-15	3.91 ppm	4.05 ppm
H-18	1.62 ppm	1.68 ppm

Tab.13 Vergleich der chemischen Verschiebungen von vier Protonen in den ^1H -NMR-Spektren (270 MHz) von 91 und 94

Für das olefinische Proton an C-19 ist eine beträchtliche Verschiebung zu tieferem Feld vorhanden. Die Methylprotonen an C-18 hingegen erscheinen im ^1H -NMR-Spektrum von 94 (Abb.88) gegenüber dem Spektrum von 91 fast unverändert.

Daraus folgt, daß die N_b-Oxidgruppe und H-19 räumlich benachbart sind, entsprechend der in Formel 94 angegebenen Konfiguration an C-19.

Nach Abschluß dieser Untersuchungen erhielten wir eine geringe Menge authentisches Condyllocarpin (91)⁺.

Um unseren Strukturvorschlag noch zusätzlich durch Partialsynthese zu bestätigen, oxidierten wir 2 mg dieses Alkaloids mit Wasserstoffperoxid zum N_b-Oxid. Synthetisches und natürliches Produkt stimmten in allen geprüften Eigenschaften (DC,UV,MS, $[\alpha]_D^{20}$) überein.

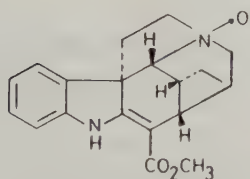
Um zu testen, ob die Bildung von 94 eventuell auch im Zuge der Aufarbeitung erfolgt sein könnte, ließen wir Condyllocarpin (91),

⁺) Herrn Dr.B.C.DAS danken wir für eine kleine Probe Condyllocarpin (91)

gelöst in Chloroform, mehrere Wochen bei Raumtemperatur stehen. Wir konnten anschließend keinerlei N_b -Oxid - auch nicht in Spuren - nachweisen.

Gegen die Bildung als Artefakt spricht auch der Befund, daß einerseits in Tabernaemontana olivaceae kein Condyllocarpin (91) und andererseits in Pflanzen, die viel Condyllocarpin (91) enthalten¹⁹²⁾, das entsprechende N_b -Oxid 94 nicht gefunden wurde.

N-Oxide von Alkaloiden werden in Pflanzen gelegentlich angetroffen^{187,196,11)}. In der Reihe der Aspidospermatin-Alkaloide



95 (absol. Konf.)

ist 94 das zweite bekannte N_b -Oxid:

Der zuerst aufgefundene Vertreter ist Tubotaiwin- N_b -oxid (95)^{188b)}.

Diese Base erregte vor kurzem großes Interesse, da sie als das zytotoxisch wirksame Prinzip in

Tabernaemontana holstii erkannt wurde⁴⁰⁾.

Da sich 95 von 94 nur durch die Hydrierung der Ethylidengruppe unterscheidet, wäre es sicher interessant und vielversprechend, Condyllocarpin- N_b -oxid (94) auf eine eventuell vorhandene zytostatische Wirkung hin zu testen.

Leider konnten wir aus dem zur Verfügung stehenden Pflanzenmaterial keine für solche Untersuchungen ausreichenden Alkaloidmengen gewinnen.

Vorkommen von Aspidospermatin-Alkaloiden

Aspidospermatin-Basen treten besonders häufig in Pflanzen der

Gattung Aspidosperma auf¹¹⁾. In Tabernaemontana-Arten wurde bisher nur einmal ein Alkaloid dieses Typs gefunden und zwar Tubotaiwin-N_b-oxid (95) aus Tabernaemontana holstii^{188b)}.

2.5.2.4. Eine neuartige Umlagerung bei der Reduktion von Condyllocarpin (91)

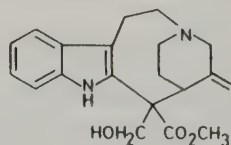
Wie auf Seite 146 berichtet wurde, fiel bei der Reduktion von Condyllocarpin (91) bzw. Condyllocarpin-N_b-oxid (94) mit Zink/Schwefelsäure neben Dihydro(93)- und Tetrahydrocondyllocarpin (92) noch ein drittes Produkt in ca. 20% Ausbeute an.

Die Elementarzusammensetzung wurde zu C₂₀H₂₄N₂O₂ bestimmt. Das UV-Spektrum (λ_{max} 293, 286, 225 nm) zeigte an, daß sich ein Indolchromophor gebildet hatte⁹⁰⁾.

Im IR-Spektrum war die Carbonylbande der Estergruppe bei 1725 cm⁻¹ zu erkennen.

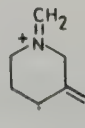
Aus dem charakteristisch veränderten Massenspektrum (Abb.89) ließ sich auf eine Struktur vom Stemmadenin-Typ (96) schließen^{193a)}.

Für das Ion m/e 123 dieses an Fragmenten armen Spektrums wurde Struktur 97 vorgeschlagen^{193a)}.



96 (relat.Konf.)

Aufgrund von UV-, IR- und Massenspektrum identifizierten wir die Base als Deformylstemmadenin (98), das 1974 von KAN et al.^{193b)} aus Craspidospermum verticillatum var. petiolare isoliert worden war.



m/e 123

97

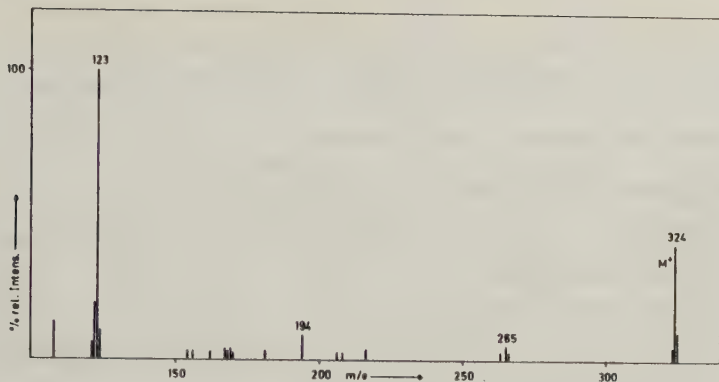
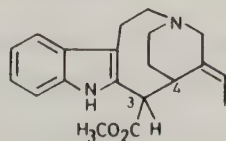


Abb.89 Massenspektrum von Deformylstemmadenin (98)

Der von uns für 98 gefundene Drehwert ($[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$) unterschied sich im Absolutbetrag vom Literaturwert ($[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$). Dies könnte dafür sprechen, daß die synthetische Base an C-3 bzw. C-4 eine andere Konfiguration als das native Alkaloid, dessen absolute Konfiguration nicht bekannt ist, besitzt.



98 (relat.Konf.)

Die chemische Umwandlung von Condyllocarpin (91) in 98 wurde in der Literatur noch nicht beschrieben. Wir schlagen für diese unter reduktiven Bedingungen ablaufende Umlagerung die Reaktionsfolge in Abb.90 vor.

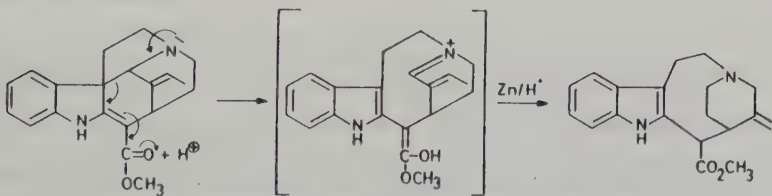


Abb.90 "Reduktive Umlagerung" von 91 in 98

Nach Arbeiten von HESSE et al.¹⁹⁴⁾ bildet sich Deformylstemmadenin (98) auch im Zuge der massenspektrometrischen Messung von Stemmadeninmethoiodid durch thermisch induzierte Abspaltung von Formaldehyd aus Stemmadenin (96)¹⁹⁴⁾. Eine Synthese bzw. Partialsynthese von 98 wurde unseres Wissens noch nicht beschrieben.

2.6. Alkaloide aus *Tabernaemontana flavicans*

2.6.1. Isolierung und Auftrennung der Basen

Aus 465 g getrockneten Stengeln erhielten wir durch Extraktion mit Methanol und Herstellung des basischen Chloroformextraktes 700 mg Rohbasengemisch. Dieses wurde entsprechend Abb.91 weiter aufgetrennt.

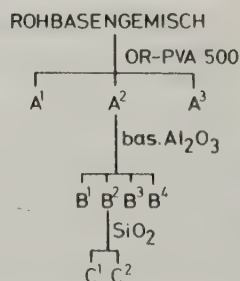


Abb.91 Trennungsschema
der Rohbasen von
Tabernaemontana
flavicans

2.6.2. Beschreibung der isolierten Alkaloide

2.6.2.1. Ibophyllidin (106)

C¹, aus Fraktion B² durch präp. DC auf Kieselgel gewonnen, fiel als farbloses Öl ($[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$) an.

Das charakteristische UV-Spektrum ($\lambda_{\max}$ 333, 302, 226 nm) zeigte das Vorliegen eines β -Anilinoacrylsäureester-Chromophors an¹¹⁾.

Im IR-Spektrum waren Banden für NH (3380 cm^{-1}) und eine Carbonylgruppe (1675 cm^{-1}) zuzuordnen.

Die Base zeigte nur eine geringe massenspektrometrische Fragmentierungstendenz (Abb.92).

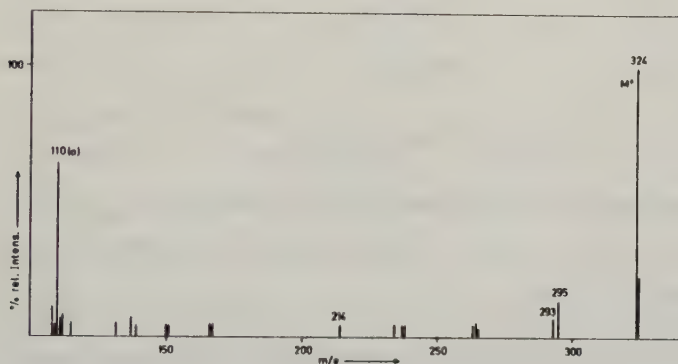


Abb.92 Massenspektrum von Ibophyllidin (106)

Neben dem Molekülion bei m/e 324 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$) und einem wenig intensiven Ion bei m/e 265 (Verlust von CO_2CH_3 aus m/e 324) erkennt man bei m/e 110 ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}$) ein starkes Fragment.

Dieses massenspektrometrische Verhalten ist korrelierbar mit der Fragmentierung von Alkaloiden des Vincadifformin-Typs (99) (Abb.93)¹⁹⁵⁾. Im Massenspektrum von Vincadifformin (99) tritt außer dem schwachen Molekülion bei m/e 338 als einziges intensives Ion a (m/e 124; base peak) auf. Dieses wird durch eine im Ring C ablaufende massenspektrometrische Retrodien-Spaltung

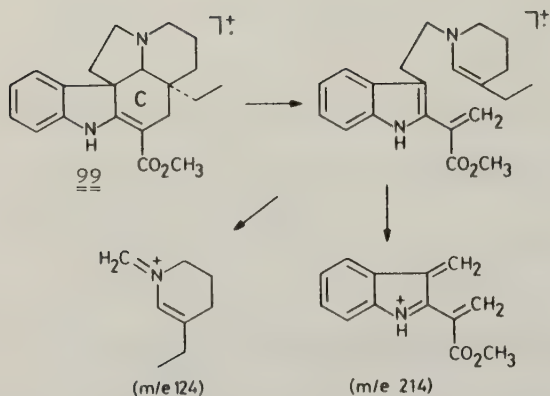
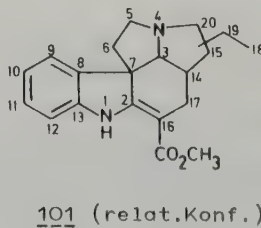
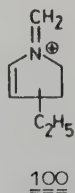


Abb. 93 MS-Zerfall von Vincadifformin (99)¹⁹⁵

mit anschließendem Bruch der schwächsten Bindung (C-10/C-11) gebildet. Das Ion b (m/e 214) ist nur mit sehr geringer Intensität vorhanden.

Da im Massenspektrum des interessierenden Alkaloids das Fragment a nach m/e 110 verschoben ist, liegt es nahe, für dieses Ion Struktur 100 zu formulieren.

Kombination des Strukturelements b (m/e 214) mit 100 führt für das Alkaloid C¹ zum Strukturansatz 101. Über die genaue Position der Ethylgruppe kann dabei zunächst keine Aussage getroffen werden.



Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.94) waren indol.-NH ($\delta=9.10$ ppm,s), vier vicinale Aromatenprotonen ($\delta=6.75 - 7.70$ ppm,m) eine Carbomethoxygruppe ($\delta=3.75$ ppm,s) und das Methyltriplett ($\delta=3.75$ ppm,J=7 Hz) einer Ethylgruppe zu erkennen.

Um im alicyclischen Teil weitere Zuordnungen treffen zu können - vor allem in Hinblick auf die Positionsermittlung der Ethylgruppe - waren zusätzliche Experimente erforderlich:

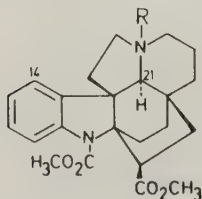
Da die "alicyclischen" Protonen (vgl.Abb.94) nicht genügend weit voneinander getrennt sind, war es nicht möglich, durch Doppelresonanzversuche in diesem Spektrum Protonensequenzen eindeutig festzulegen.

Um dennoch Einstrahlexperimente durchführen zu können, wollten wir das Alkaloid N-oxidieren und das ^1H -NMR-Spektrum des entstandenen N_b-Oxids analysieren:

Es ist bekannt, daß Protonen, die in räumlicher Nachbarschaft zu einer N-Oxidgruppe stehen, im ^1H -NMR-Spektrum bei tieferem Feld erscheinen als im Spektrum des entsprechenden Amins. Als Ursache hierfür wird eine über den Raum wirkende Entschirmung der Protonen durch den Sauerstoff der N-Oxidgruppe diskutiert^{196a}).

Dieser Effekt diente auch schon zur Strukturaufklärung bzw. Festlegung der sterischen Verhältnisse in cyclischen Alkaloiden¹⁹⁶) (vgl.auch S.147). Darüber hinaus sind, soweit uns bekannt ist, bislang keine systematischen Untersuchungen zum Einfluß von N-Oxidgruppen auf die chemische Verschiebung von Protonen in alicyclischen Verbindungen veröffentlicht. (Lediglich aromatische N-Oxide wurden mittels ^1H -NMR untersucht¹⁹⁷).)

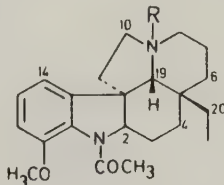
Zu Vergleichszwecken synthetisierten wir zunächst Pleiocarpin- N_b -oxid (103)¹⁹⁸ und Aspidospermin- N_b -oxid (105) durch Umsetzung der entsprechenden Alkaloide mit Wasserstoffperoxid. (103 (=Pleiocarpolin) wurde schon in der Natur gefunden und auch partialsynthetisch dargestellt¹⁹⁸.)



102 R = -

103 R = O

(absol.Konf.)



104 R = -

105 R = O

(absol.Konf.)

Tabelle 14 zeigt die Änderungen der chemischen Verschiebungen ausgewählter Protonen nach der N-Oxidierung. (Da die ¹H-NMR-Spektren äußerst komplex sind, konnten nur wenige Signale sicher zugeordnet werden.)

Proton	<u>102</u>	<u>103</u>	<u>104</u>	<u>105</u>
H-19	3.00 (s)	3.68	2.20 (s)	3.76
H-14	7.80 (d)	8.50	6.80 (d)	7.00
H-2	-	-	4.56 (s)	4.95
H _a -8/H _a -10	3.05 (m)	3.45	.	.
H _β -8/H _β -10			3.08 (m)	3.72

Tab.14 Chemische Verschiebungen (in ppm) einiger Protonen in 102, 103, 104 und 105 (in Klammern: Multiplizität der Signale)

Man entnimmt der Tabelle 14, daß die Verschiebung zu tieferem Feld verschiedene Werte annehmen kann. Je geringer der Abstand des Protons vom Sauerstoff der N_b -Oxidgruppe ist, um so größer

ist die Tieffeldverschiebung, die das Proton erfährt. Auf diese Weise kommt es in den ^1H -NMR-Spektren der N_b -Oxide zu einer Aufspreizung der Signalgruppen. Hierdurch sind Rückschlüsse auf die Stereochemie der untersuchten Alkaloide möglich.

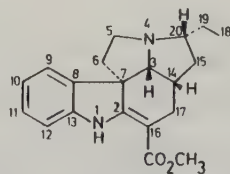
Nunmehr stellten wir durch Umsetzung von C^1 mit Wasserstoffperoxid das N_b -Oxid (107) dar:

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.95) fällt zunächst die gegenüber Abb.94 eingetretene Signaldifferenzierung auf. Diese Differenzierung erlaubte die Durchführung von Doppelresonanzversuchen und führte zur Festlegung der Protonensequenzen im alicyclischen Molekülteil.

Aufgrund der Ergebnisse der Einstrahlexperimente ergibt sich für die Position der Ethylgruppe C-20,

entsprechend Formel 106.

Die Analyse des ^1H -NMR-Spektrums (Abb.95) von 107 bestätigte darüber hinaus den aus dem Massenspektrum abgeleiteten alicyclischen Molekülteil von C^1 :



106 (absol.Konf.)

In Abb.95 erscheint H-3 als Dublett bei $\delta=5.36$ ppm ($J=10$ Hz). Das Multipllett bei $\delta=4.95$ ppm entspricht H-20. Für die Äthylgruppe findet man das Triplet bei $\delta=1.12$ ppm ($J=7$ Hz); die Methylenprotonen an C-19 sind nicht äquivalent. Ein Proton erscheint bei $\delta=2.57$ ppm (m), das andere im Multipllett bei ca. $\delta=1.60$ ppm (teilweise vom Wassertsignal überlagert).

Die Doppeldubletts bei $\delta=3.21$ ppm ($J_1=16$ Hz, $J_2=6$ Hz) und $\delta=1.88$ ppm ($J_1=16$ Hz, $J_2=11$ Hz) sind H_β -17 und H_α -17 zuzuordnen.

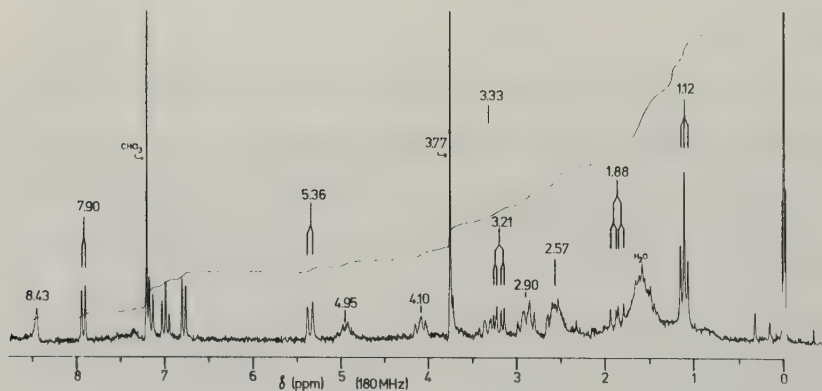
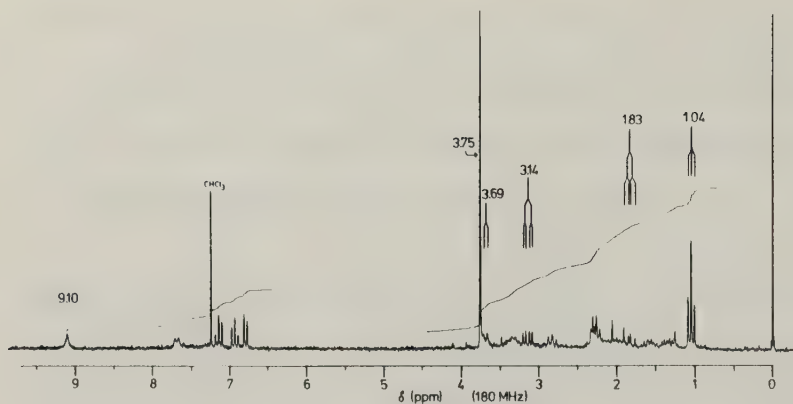


Abb.94 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von Ibophyllidin (106)

Abb.95 ^1H -NMR-Spektrum (180 MHz) von Ibophyllidin- N_b -oxid (107)

Bei $\delta=4,10$ ppm (m) sowie $\delta=2,90$ ppm (m) findet man $\text{H}_\beta-5$ bzw. $\text{H}_\alpha-5$. Die Multipletts von H -6 und H -6 sind bei $\delta=2,90$ ppm und $\delta=1,60$ ppm vorhanden. Die Protonen $\text{H}_\beta-15$ und $\text{H}_\alpha-15$ treten bei $\delta=3,33$ ppm (m) und $\delta=1,60$ ppm (m) auf. H-14 schließlich befindet sich bei $\delta=2,57$ ppm (m).

Die Stereochemie an C-20 ergibt sich daraus, daß die Methyl-

gruppe im Spektrum von 107 (Abb.95) gegenüber dem Spektrum von 106 fast nicht verschoben ist (Unterschied 0.08 ppm); für H-20 hingegen findet man eine Differenz von über 1.00 ppm.

Zur Klärung der absoluten Konfiguration an C-7 führten wir eine CD-Untersuchung durch¹⁰⁹⁾. Wir verglichen die erhaltene CD-Kurve mit der von Condyllocarpin (91) (vgl.S.146), das den gleichen Chromophor besitzt: Beide Basen zeigen im Bereich von 240 - 290 nm einen positiven COTTON-Effekt^{109b)}. Der absoluten Konfiguration von C¹ entspricht damit die Struktur 106.

Wenige Monate nach Abschluß dieser Arbeiten publizierten KHUONG-HUU et al.¹⁹⁹⁾ die Struktur eines neuen Alkaloids aus Tabernanthe iboga und nannten es Ibophyllidin. Dieses Alkaloid war identisch mit dem von uns isolierten 106. Die spektroskopischen Eigenschaften (UV,IR,MS) und der Drehwert von Ibophyllidin und C¹ stimmten überein. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration von Ibophyllidin erfolgte durch Röntgenstrukturanalyse und stimmt mit der von uns vorgeschlagenen überein.

2.6.2.2. Ein neues Alkaloid vom Ibophyllidin-Typ

Strukturaufklärung von Ibophyllidin-N_b-oxid (107)

Im DC der Fraktion B² war noch ein weiteres Alkaloid zu erkennen, das ebenso wie Ibophyllidin (106) mit Ce(IV)-Reagens eine blaue Anfärbung ergab.

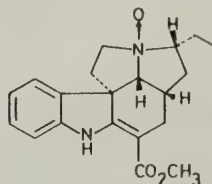
Durch präp. DC konnten wir ca. 2 mg als Öl (=C²) abtrennen.

UV- und IR-Spektrum waren identisch mit den entsprechenden Spektren von Ibophyllidin (106).

Das ^1H -NMR-Spektrum stimmte in allen Details mit dem des synthetisch hergestellten Ibophyllidin- N_b -oxids (107) überein.

Das Massenspektrum (Abb.96) ist vom Vincadifformin-Typ (vgl.S.154).

Aus dem Molekölion m/e 340 ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$) erfolgen die für N-Oxide charakteristischen Abspaltungen 16, 17 und 18 ME¹⁸⁵).



107 (absol.Konf.)

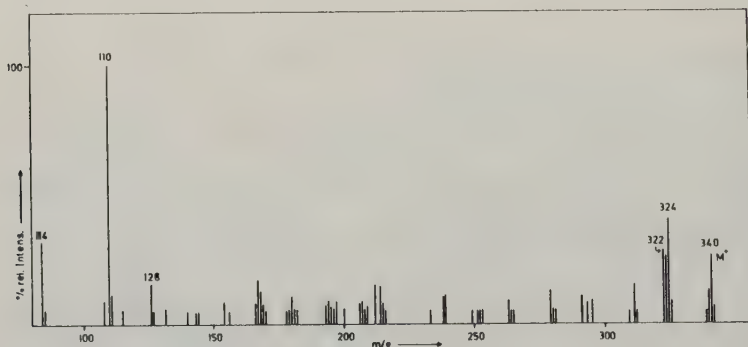


Abb.96 Massenspektrum von Ibophyllidin- N_b -oxid (107)

Da auch der Drehwert von synthetischem und natürlichem Ibophyllidin- N_b -oxid übereinstimmten, wird die absolute Konfiguration durch Formel 107 richtig beschrieben.

Um zu prüfen, ob 107 aus Ibophyllidin (106) im Zuge der Aufarbeitung entstanden sein kann, ließen wir eine Chloroformlösung von 106 mehrere Wochen bei Raumtemperatur stehen. Anschließend konnten wir keine Bildung des N_b -Oxids registrieren.

107 wurde in der Natur bisher noch nicht gefunden.

3. Ergebnisse und Diskussion

Wir haben aus vier bisher chemisch noch nicht untersuchten und teilweise nur in geringer Menge verfügbaren Tabernaemontana-Arten insgesamt 32 verschiedene Alkaloide isoliert und ihre Strukturen aufgeklärt.

Pflanze	Pfl.-Teil	Pfl.-Menge	Zahl d.isol. Basen
<u>I.glandulosa</u>	Stengel	1000 g	15
	Blätter	500 g	12
<u>I.quadrangularis</u>	Stengel	300 g	14
<u>I.olivaceae</u>	Stengel	450 g	12
<u>I.flavicans</u>	Stengel	465 g	2

Tab.15 Von uns untersuchte Tabernaemontana-Arten

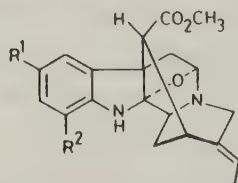
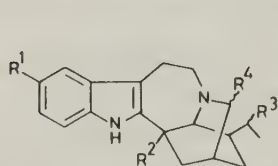
Die Arbeiten wurden dadurch erschwert, daß etwa die Hälfte aller Alkaloide in Mengen unter 10 mg anfiel.

Alle isolierten Basen waren tertiär und gehören zur Familie der Indolalkaloide. Hinsichtlich ihres Kohlenstoffgerüsts lassen sie sich in zehn unterschiedliche Typen einteilen (vgl.Tab.16-19):

- | | |
|----------------------------------|-------------------------|
| Ia) Ibogamin-Typ | V) 2-Acy lindol-Typ |
| Ib) Hydroxyindoleninibogamin-Typ | VI) Quebrachamin-Typ |
| Ic) Pseudoindoxylibogamin-Typ | VII) Apparicin-Typ |
| II) Picralin-Typ | VIII) Sarpagin-Typ |
| IIIa) Pleiocarpamin-Typ | IX) Aspidospermatin-Typ |
| IIIb) Fluorocarpamin-Typ | X) Ibophyllidin-Typ |
| IV) Strychnos-Typ | |

Die folgenden Tabellen 16 - 19 sind nach den untersuchten Pflanzen geordnet. Verzeichnet sind: die isolierten Alkaloide, Mengen (in % des Rohbasenextrakts) und Strukturen.

Tabelle 16 Alkaloide aus Tabernaemontana glandulosa



Ia Ibogamin-Typ ⁺⁺				II Picralin-Typ				Menge (%) ⁺			
Nr.	Typ	Alkaloid	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	S/1	S/2	B/1	B/2 ⁺	
1	Ia	Ibogamin	H	H	H	H	0.34	0.28	0.04	-	
2	Ia	Ibogain	OCH ₃	H	H	H	0.04	0.03	-	-	
3	Ia	Coronaridin	H	CO ₂ CH ₃	H	H	5.84	2.85	0.21	0.38	
4	Ia	Voacangin	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	0.47	0.34	-	-	
5	Ia	19-Hydroxyco- ronaridin	H	CO ₂ CH ₃	H	OH	1.32	-	0.10	-	
6	Ia	19-Ethoxyco- ronaridin	H	CO ₂ CH ₃	H	OC ₂ H ₅	-	1.85	-	0.05	
7	II	10,12-Dimethoxy- picrinin	OCH ₃	OCH ₃	-	-	10.37	7.14	7.65	8.00	
8	II	10-Methoxy- picrinin	OCH ₃	-	-	-	0.02	0.06	0.17	0.12	

⁺) Die Mengen sind in % des Rohbasenextrakts angegeben.

S/1=Stengel 1.Lieferung (Oktober 1976) - 5.3 g Rohbasenextrakt

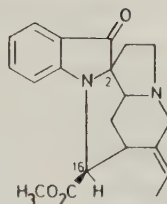
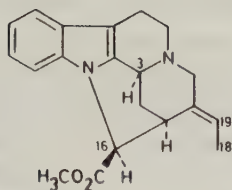
S/2=Stengel 2.Lieferung (Oktober 1977) - 3.5 g Rohbasenextrakt

B/1=Blätter 1.Lieferung (Oktober 1976) - 4.7 g Rohbasenextrakt

B/2=Blätter 2.Lieferung (Oktober 1977) - 4.0 g Rohbasenextrakt

⁺⁺) Ia, Ib, Ic, IIIb, IV, VI und VII sind relative Konfigurationen

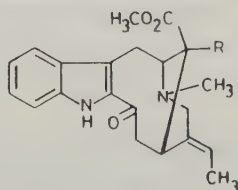
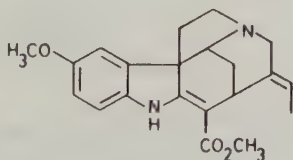
II, IIIa, V, VIII, IX und X sind absolute Konfigurationen



IIIa Pleiocarpamin-Typ

IIIb Fluorocarpamin-Typ

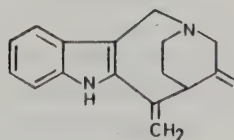
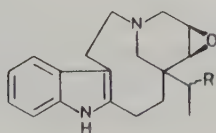
Nr.	Typ	Alkaloid	S/1	S/2	B/1	B/2
9	IIIa	Pleioicarpamin	0.06	0.03	0.29	0.15
10	IIIb	Fluorocarpamin	0.08	0.03	0.21	0.25



IV Strychnos-Typ

V 2-Acylindol-Typ

11	IV	10-Methoxyakuammicin	0.06	0.03	-	-
12	V	Vobasin R = H	1.88	1.71	2.97	1.87
13	V	Vincadiffin R = CH ₂ OH	10.94	11.42	8.81	10.14



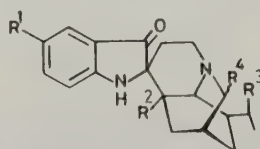
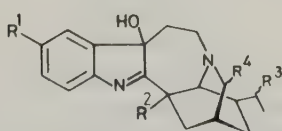
VI Quebrachamin-Typ

VII Apparicin-Typ

14	VI	Conoflorin R=H	0.03	0.05	0.29	1.25
15	VI	20-Hydroxyconoflorin R=OH	-	-	-	0.03
16	VII	Apparicin	0.01	-	-	-

Tabelle 17 Alkaloide aus Tabernaemontana quadrangularis

Nr.	Typ	Alkaloid	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Menge (%) ⁺⁾
1	Ia	Coronaridin	H	CO ₂ CH ₃	H	H	10.70
2	Ia	Voacangin	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	4.00
3	Ia	Ibogamin	H	H	H	H	2.30
4	Ia	Ibogain	OCH ₃	H	H	H	0.03
5	Ia	20(R)-Hydroxyibogamin	H	H	OH	H	1.70
6	Ia	Heyneanin	H	CO ₂ CH ₃	OH	H	0.33
7	Ia	epi-Heyneanin	H	CO ₂ CH ₃	OH	H	0.07
8	Ia	Coronaridinlactam	H	CO ₂ CH ₃	H	C ¹⁹ =O	0.70
9	Ia	Voacanginlactam	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	C ¹⁹ =O	0.03



Ib Hydroxyindoleninibogamin-Typ

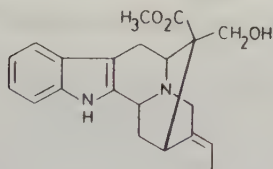
Ic Pseudoindoxylibogamin-Typ

10	Ib	Hydroxyindolenin coronaridin	H	CO ₂ CH ₃	H	H	0.50
11	Ib	Hydroxyindolenin voacangin	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	0.10
12	Ic	Coronaridin pseudoindoxyl	H	CO ₂ CH ₃	H	H	0.10
13	Ic	Ibogamin pseudoindoxyl	H	H	H	H	0.15
14	Ic	20(R)-Hydroxyibogamin pseudoindoxyl	H	H	OH	H	0.07

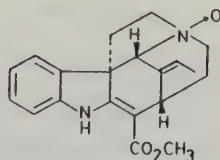
⁺⁾ bezogen auf 3 g Rohbasenextrakt

Tabelle 18 Alkaloide aus Tabernaemontana olivacea

Nr.	Typ	Alkaloid	R ¹	R ²	R ³	Menge(% v.2.2 g Rohextrakt)
1	Ia	Coronaridin	H	CO ₂ CH ₃	H	3.63
2	Ia	Voacangin	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	1.13
3	Ia	Ibogamin	H	H	H	0.81
4	Ia	Ibogain	OCH ₃	H	H	0.18
5	Ia	Heyneanin	H	CO ₂ CH ₃	OH	0.27
6	Ia	Voacristin	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	OH	2.04
7	Ib	Hydroxyindolenin- coronaridin	H	CO ₂ CH ₃	H	0.18
8	Ib	Hydroxyindolenin- voacangin	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	0.14
9	Ic	Coronaridinpseu- doindoxyl	H	CO ₂ CH ₃	H	0.18
10	Ic	Voalutein	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	H	0.10



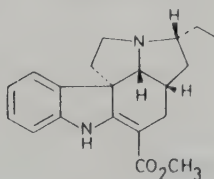
VIII Sarpagin-Typ



IX Aspidospermatin-Typ

11	VIII	Akuammidin	0.22
12	IX	Condyllocarpin-N _b -oxid	3.81

Tabelle 19 Alkaloide aus Tabernaemontana flavicans



X Ibophyllidin-Typ

			Menge (% v.700 mg Rohextrakt)
1	X	Ibophyllidin	1.71
2	X	Ibophyllidin-N _b -oxid	0.28

Chemotaxonomische Einordnung der untersuchten Pflanzen

Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde (s.S.2), sind für Pflanzen der Gattung Tabernaemontana Alkaloide vom Ibogamin- und 2-Acy lindol-Typ charakteristisch.

Beim Betrachten der Alkaloidmuster der untersuchten Pflanzen ist zu erkennen, daß mit Ausnahme von Tabernaemontana flavicans in den übrigen Pflanzen Alkaloide des Ibogamin-Typs stark vertreten sind,

Tabernaemontana quadrangularis (Tab.17) enthält ausschließlich Ibogamin-Basen, was mit der botanischen Einordnung gut übereinstimmt.

In Tabernaemontana olivaceae (Tab.18) ist das Vorkommen von Condyllocarpin-N_b-oxid (94) neben Akuammidin (88b) und Ibogamin-Alkaloiden überraschend. Aspidospermatin-Basen wurden in Tabernaemontana-Arten bislang nicht gefunden. Da in I. olivaceae jedoch in erster Linie Ibogamin-Basen als Hauptalkaloide auftreten, ist aus chemotaxonomischer Sicht die Zugehörigkeit dieser Pflanze zur Gattung Tabernaemontana wahrscheinlich.

In Tabernaemontana glandulosa findet man sieben verschiedene Alkaloidgerüste. Eine vergleichbare Vielfalt wurde bisher (innerhalb der Tabernaemontaneae) nur bei Tabernaemontana amygdalifolia beobachtet¹⁴⁾. Zwei der sieben Gerüsttypen sind in Tabernaemontana-Arten noch nicht nachgewiesen worden: das Picralin- und Pleiocarpamin-Gerüst. Trotzdem gibt es auch hier keinen Einwand gegen die botanische Einordnung, denn als Hauptalkaloide fanden wir neben 10,12-Dimethoxypicrinin (9b) 2-Acy lindol- und Ibogamin-Basen.

Da wir Tabernaemontana glandulosa getrennt nach Pflanzenteil und Pflanzenlieferung aufgearbeitet haben, kann man prüfen, inwieweit das Alkaloidmuster konstant ist:

Während die Hauptalkaloide 10,12-Dimethoxypicrinin (9b) und Vincadiffin (29) unabhängig von der Pflanzensendung in Stengeln und Blättern in etwa gleicher Menge vorhanden waren, traten die Ibogamin-Alkaloide in den Stengeln stark, in den Blättern nur sehr schwach auf. Conoflorin (44) hingegen konnte in größerer Menge nur in den Blättern nachgewiesen werden.

Die Unterschiede der Alkaloidmuster bezüglich der Pflanzensendung sind mit einer Ausnahme nur gering. Diese Ausnahme betrifft 19-Hydroxycoronaridin (53)/19-Ethoxycoronaridin (63). Hier muß die Untersuchung weiterer Proben von I.glandulosa zeigen, welchen Einflüssen (Jahreszeit, Standort usw.) dieser Unterschied zuzuschreiben ist

In Tabernaemontana flavicans haben wir ausschließlich Alkaloide vom Ibophyllidin-Typ gefunden. Basen dieses Typs⁺⁾ wurden aus Tabernaemontana-Arten bisher nicht isoliert.

Leider stand uns von I.flavicans nur sehr wenig Pflanzenmaterial zur Verfügung, so daß Nebenalkaloide nicht erfaßbar waren. Ein abschließendes Urteil über die chemotaxonomische Einordnung dieser Pflanze ist daher noch nicht möglich.

Sind alle isolierten Verbindungen genuine Alkaloide?

Bei einigen der isolierten Alkaloide kann nicht ausgeschlossen werden, daß sie im Zuge der Aufarbeitung aus anders struktu-

⁺⁾ bezüglich der Einordnung von Ibophyllidin als Ibogamin-Alkaloid s.S. 183

rierten Vorläufern entstanden sind.

Dies betrifft vor allem die Hydroxyindolenine und Pseudoindoxyle vom Ibogamin-Typ: Von den Hydroxyindoleninen ist bekannt, daß sie schon unter sehr milden oxidativen Bedingungen aus den entsprechenden Ibogamin-Basen entstehen können¹²⁾. Die Pseudoindoxyle werden aus den Hydroxyindoleninen dann durch basenkatalysierte Umlagerung gebildet¹⁷⁴⁾.

Ähnliches wäre auch für Fluorocarpamin (38) aus I.glandulosa denkbar. Wir können dies jedoch ausschließen, denn a) in der genannten Pflanze wurden keine Hydroxyindolenine von Coronaridin (50) gefunden, was für eine sehr schonende Aufarbeitung des Pflanzenmaterials spricht und b) in einer Lösung von Pleiocarpamin (37) in Chloroform, zwei Wochen bei Raumtemperatur und Tageslicht aufbewahrt, war Fluorocarpamin (38) nicht nachweisbar.

Ein Alkaloid, das unter ungünstigen Verhältnissen als Artefakt aus 19-Ethoxycoronaridin (63) entstehen kann, ist das 19-Hydroxycoronaridin (53). Wie wir zeigten, bildet sich letztgenannte Base sehr leicht durch Hydrolyse aus 19-Ethoxycoronaridin (63). Da wir beide Lieferungen von Tabernaemontana glandulosa in etwa der gleichen Zeit und nach dem gleichen Trennungsschema aufgearbeitet haben, neigen wir aber zu der Auffassung, 19-Hydroxycoronaridin (53) nicht als Artefakt isoliert zu haben.

Coronaridinlactam (79) und Voacanginlactam (78) stellen mit Sicherheit keine Artefakte dar: Zum einen erfordert die Oxidation der Ibogamin-Alkaloide zu den Lactamen relativ starke

Oxidationsmittel (z.B. Iod)³³⁾, zum anderen wurde die Bildung von Lactamen in Chloroformlösungen von Coronaridin (50) und Voacangin (51) nicht beobachtet.

Auch bei den isolierten N_b-Oxiden fanden wir experimentell keinen Hinweis auf eine Entstehung als Artefakt: Die desoxygenierten Basen wurden in einer Chloroformlösung nicht zu den entsprechenden N_b-Oxiden oxidiert.

Fazit der Alkaloidanalysen

Folgende Alkaloide der Tabellen 16 bis 19 haben wir erstmals in der Natur gefunden und in ihrer Struktur aufgeklärt:

<u>I.glandulosa</u> (Tab.16)	19-Hydroxycoronaridin (Nr.5)
	19-Ethoxycoronaridin (Nr.6)
	10,12-Dimethoxypicrinin (Nr.7)
	10-Methoxypicrinin (Nr.8)
	10-Methoxyakuammicin (Nr.11)
	20-Hydroxyconoflorin (Nr.15)
<u>I.quadrangularis</u> (Tab.17)	20(R)-Hydroxyibogamin (Nr.5)
	20(R)-Hydroxyibogaminpseudo-indoxyl (Nr.14)
<u>I.olivaceae</u> (Tab.18)	Condyllocarpin-N _b -oxid (Nr.12)
<u>I.flavicans</u> (Tab.19)	Ibophyllidin-N _b -oxid (Nr.2)

Die Struktur des 19-Hydroxycoronaridins (Tab.16, Nr.5) wurde als Acetonid sowie im Gemisch mit anderen Basen bereits von AGWADA et al.³³⁾ diskutiert; eine Reindarstellung und sichere Abklärung der Konstitution gelang diesen Autoren jedoch nicht.

20-Hydroxyibogamin konnte von SPRANZ¹⁴⁾ in Tabernaemontana amygdalifolia nachgewiesen werden. Die aus dieser Pflanze isolierte Alkaloidmenge war aber für eine Bestimmung der absoluten Konfiguration zu gering.

Einige der von uns isolierten Basen sind bisher erst einmal in der Natur aufgefunden worden. Es sind dies folgende Alkaloide:

Fluorocarpamin (Tab.16,Nr.10)	<u>Gonioma kamassi</u> ¹⁴⁰⁾
Vincadiffin (Tab.16,Nr.13)	<u>Vinca difformis</u> ¹²⁸⁾
Coronaridinpseudoindoxyl (Tab.17, Nr.12)	<u>Peschiera affinis</u> ¹⁷⁵⁾
Ibogaminpseudoindoxyl (Tab.17,Nr.13)	<u>Tabernanthe iboga</u> ¹⁷⁹⁾
Ibophyllidin (Tab.19, Nr.1)	<u>Tabernanthe iboga</u> ¹⁹⁹⁾

Neue chemische Aspekte

a) Wie im Kapitel 2.3.7.5. geschildert wurde, zeigt 19-Hydroxycoronaridin (MG 354) im Massenspektrum kein Molekölion bei m/e 354 sondern Ionen bei m/e 336, 338, 352, 614 und 672. Durch Thermolyseversuche außerhalb des Massenspektrometers gelang es uns nachzuweisen, daß das Ion m/e 338 Coronaridin (50) und m/e 352 Coronaridinlactam (79) entspricht. 50 und 79 kann man sich im Zuge einer "Disproportionierung" (s.Abb.97) entstanden denken¹⁵⁴⁾.

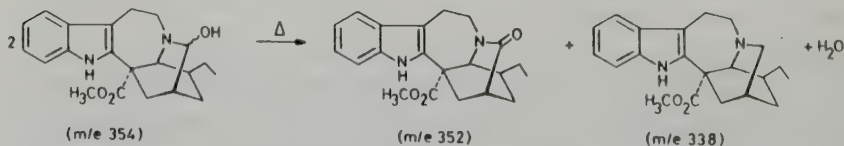


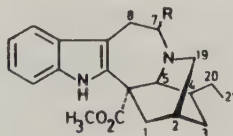
Abb.97 "Disproportionierung" von 19-Hydroxycoronaridin (53)

Besonderes Interesse erregte das Ion m/e 336. Es gelang uns, in sehr geringer Menge eine Verbindung mit diesem Molgewicht durch präp. GC zu isolieren.

Diese Substanz unterscheidet sich von Coronaridin (50) nur durch eine zusätzliche Doppelbindung im alicyclischen Molekülteil, denn durch Hydrierung entsteht aus dieser Verbindung als einziges Produkt Coronaridin (50): Eine Gerüstumlagerung kann bei der Bildung von m/e 336 daher nicht erfolgt sein.

Formal kann man sich m/e 336 aus 19-Hydroxycoronaridin (MG 354) durch Abspaltung von Wasser entstanden denken. Als naheliegendste Struktur würde man so 108

erwarten. Doch diese Konstitution kann aufgrund theoretischer Überlegungen ausgeschlossen werden:



sen werden:

In 108 würde nämlich eine Brückenkopfdoppelbindung in einem

[2.2.2] Bicyclosystem vorliegen²⁰⁰⁻²⁰³. Brückenkopfolefine

in [2.2.2] Bicyclen werden lediglich als äußerst kurzlebige Reaktionszwischenstufen diskutiert²⁰⁴, die, soweit uns bekannt ist, bislang nicht isolierbar waren.

Die Stabilität der Verbindung mit dem Molgewicht 336 ist mit der Struktur 108 auf keinen Fall vereinbar.

Außer 108 scheiden damit natürlich auch alle anderen Strukturalternativen mit Brückenkopfdoppelbindungen im alicyclischen Teil von Coronaridin (50) aus.

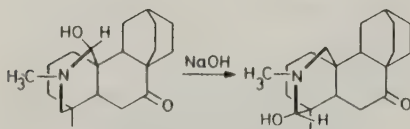
(relat. Konf.)

108 $\Delta^{2,19}$, R=H

109 R=OH

110 $\Delta^{7,8}$, R=H

Eine an sich denkbare Umlagerung von 19-Hydroxycoronaridin (53) zu 7-Hydroxycoronaridin (109) - wie sie vergleichsweise im Carbinolamin 111 unter basischen Bedingungen beobachtet wurde (Abb.98)²⁰⁵ - mit anschließender Wasserabspaltung zum 7,8-Dehydrocoronaridin (110) kommt auch nicht in Betracht: Denn im UV-Spektrum von 110 müßte eine längerwellige Absorption als im UV-Spektrum von Coronaridin (50) auftreten. Die UV-Spektren von MG 336 und Coronaridin (50) sind jedoch nicht unterscheidbar.



111

Abb.98 Basenkatalysierte Umlagerung von 111²⁰⁵)

Damit stehen noch die Strukturen

112 (=Catharanthin), 113 und 114

zur Diskussion.

Catharanthin (112) kann aus massen-

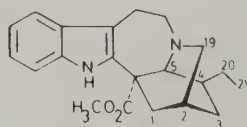
spektrometrischen Gründen ausgeschlos-

sen werden: Das Massenspektrum von

MG 336 zeigt keine starken Ionen bei

m/e 122 und m/e 135, wie sie bei

Catharanthin (112) zu erwarten wären²⁰⁶),



(relat.Konf.)

<u>112</u>	$\Delta^{3,4}$
<u>113</u>	$\Delta^{4,20}$
<u>114</u>	$\Delta^{20,21}$

Eine Entscheidung zwischen den alternativen Strukturen 113 und 114 zu treffen, ist anhand des vorliegenden experimentellen Materials nicht möglich. Ein ¹H-NMR-Spektrum von MG 336, das eine

sichere Entscheidung zwischen 113 und 114 erlaubt hätte, konnte nicht angefertigt werden⁺⁾ .

Die Betrachtung eines Modells von 19-Hydroxycoronaridin (53) zeigt, daß C-19 und die Methylgruppe C-21 räumlich benachbart sind: Zwar reichen die vorhandenen Daten nicht zur Klärung eines Reaktionsmechanismus aus (zumal die Konstitution von MG 336 noch nicht feststeht), doch scheint uns insbesondere aus sterischen Gründen der in Abb.99 dargestellte Radikalmechanismus für die Bildung von MG 336 diskutabel.

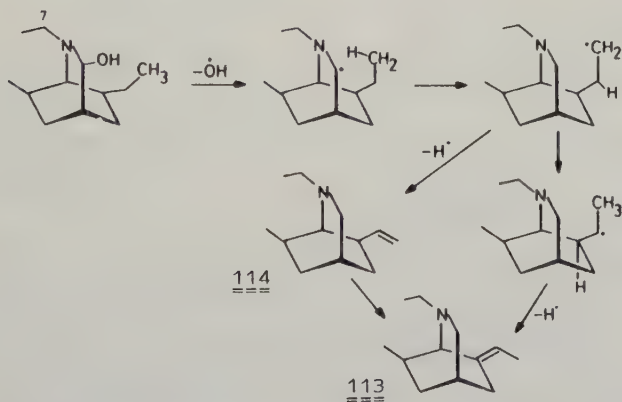


Abb.99 Mechanistischer Vorschlag zur Bildung von MG 336

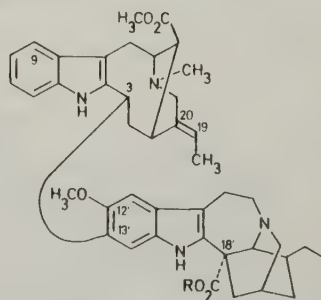
Bei der MS-Untersuchung von 19-Hydroxyiboga-Alkaloiden fanden wir, daß in den Massenspektren Ionen mit höherer Masse als das Molekölion auftreten: Das MS von 19-Hydroxycoronaridin (MG 354) zeigt ein Ion höchster Masse bei m/e 672; im MS von 19-Hydroxy-

⁺⁾ Durch einen Institutsbrand bedingt, stand uns längere Zeit kein ¹H-NMR-FT-Spektrometer zur Verfügung.

ibogamin (MG 296) ist ein Ion bei m/e 556; in einem Gemisch von viel 19-Hydroxycoronaridin (53) mit wenig 19-Hydroxyvoacangin (62) wird ein solches Ion bei m/e 702 gefunden.

Die genannten Ionen müssen aus Verbindungen entstehen, die sich erst unter den MS-Aufnahmebedingungen im Zuge einer thermisch-induzierten Reaktion aus den eingesetzten Alkaloiden bilden; ein entsprechender elektronenstoß-induzierter Prozeß wäre ohne Beispiel.

Allerdings ist bekannt, daß in den Massenspektren von Bisindol-Alkaloiden vom Voacamin-Typ (115) Ionen bei höherer Masse als das Molekölion auftreten. Diese Ionen erscheinen aber "nur" 14 ME oberhalb des Molekölions, und eine detaillierte Untersuchung dieses Phänomens hat gezeigt, daß es sich hierbei um



115 (relat.Konf.)

intermolekulare thermische Transmethylierungsreaktionen handelt^{150,207}). Diese Reaktion ist jedoch mit der von uns gefundenen nicht vergleichbar. Denn in den Massenspektren von 19-Hydroxyibogamin-Basen werden keine Transmethylierungen beobachtet (entsprechende Methylgruppen sind ja auch nicht vorhanden), sondern es kommt, formal betrachtet, zur Bildung von Bisindol-Alkaloiden aus monomeren Bausteinen.

Leider reichte die aus Tabernaemontana glandulosa isolierte Menge von 19-Hydroxycoronaridin (53) nicht aus, um die Struktur dieser offensichtlich thermisch gebildeten Verbindung experi-

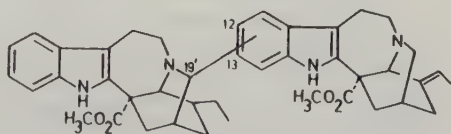
mentell näher untersuchen zu können⁺⁾ . Trotzdem sollen denkbare Strukturen hier diskutiert werden, da die thermische "Dimerisierung" von 19-Hydroxyibogamin-Alkaloiden einen neuartigen Prozeß darstellt:

Die entstehende Bisindol-Base ist aus zwei Ibogamin-Alkaloiden aufgebaut, was sie von allen anderen bislang bekannten natürlichen Bisindol-Alkaloiden unterscheidet¹¹⁾.

Im MS von 19-Hydroxycoronaridin (53) wird eine Verbindung mit dem Molgewicht 672 beobachtet. Zu einem solchen Molgewicht würde man gelangen, wenn die Base aus Coronaridin (50) und Dehydrocoronaridin (113 oder 114) zusammengesetzt wäre.

Es ist vorstellbar, daß aus 19-Hydroxycoronaridin (53) thermisch ein OH-Radikal abgespalten wird und das hierbei gebildete Radikal elektrophil am Benzolring angreift²³¹⁾. Das Resultat wäre eine Base vom Typ 116.

Ein Argument gegen das Vorliegen einer solchen Struktur ist jedoch die Beobachtung, daß im MS von



116 (relat.Konf.)

19-Hydroxycoronaridin (53)

nur m/e 672 und daneben kein Ion bei m/e 674 auftritt: Denn das aus 53 entstandene Radikal sollte nicht nur mit Dehydrocoronaridin zu m/e 672, sondern auch mit dem ebenfalls thermisch gebildeten Coronaridin (50) zu einem Produkt mit dem Molgewicht 674 reagieren. Auch bei einer Reaktion des Radikals mit

⁺⁾ Wir sind schon seit längerem um neues Pflanzenmaterial von I.glandulosa bemüht, doch ist die Beschaffung sehr schwierig.

19-Hydroxycoronaridin (53) müßte letztlich im Zuge der "Disproportionierung" ein Ion bei m/e 674 auftreten.

Da nicht vorstellbar ist, weshalb sich die Benzolkkerne von Coronaridin (50), Dehydrocoronaridin (113 oder 114) und 19-Hydroxycoronaridin (53) gegenüber einem Radikal verschieden verhalten sollten, ist 116 als Struktur der Bisindol-Base sehr unwahrscheinlich.

Das Fehlen eines Ions bei m/e 674 ist jedoch mit der Annahme zu verstehen, daß nicht der Benzolkern, sondern die im alicyclischen Teil von Dehydrocoronaridin (113 oder 114) vorhandene Doppelbindung radikalisch angegriffen wird (Abb.100). Als angreifendes Molekül wäre primär das Radikal 117 (daneben aber eventuell auch 118 und 119) denkbar.

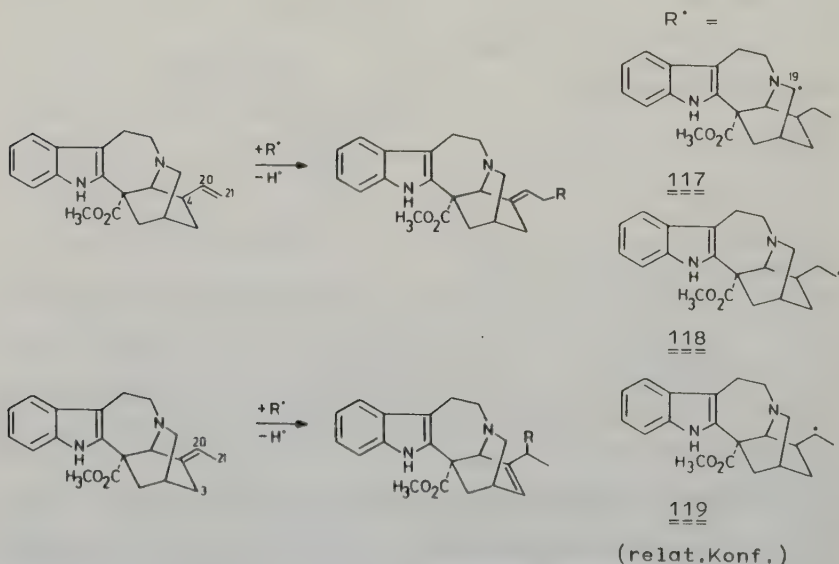


Abb.100 Mechanistischer Vorschlag zur Bildung von Bisindol-Basen aus 19-Hydroxycoronaridin (53)

Im Falle der Konstitution 113 für Dehydrocoronaridin würde man eine Radikaladdition an C-21 mit anschließender Eliminierung eines Wasserstoffradikals von C-4 erwarten (unter Bildung von 120). Analog würde man bei der Struktur 114 als Endprodukt 121 erwarten.

Sowohl 120 als auch 121 besäßen das Molgewicht 672. Beide Strukturen scheinen uns als Hypothesen für weitergehende Untersuchungen diskutabel.

b) Im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung von Condyllocarpin-N_b-oxid (94) fanden wir eine unter reduktiven Bedingungen ablaufende Umlagerung von Condyllocarpin (91) zu Deformylstemmadenin (98) (Vorschlag zum Reaktionsmechanismus s.S.151, Abb.90). Diese Reaktion war noch nicht literaturbekannt.

Die Transformation von Stemmadenin (96) zu Condyllocarpin (91) hingegen wurde schon durchgeführt²²¹). Für diese unter oxidativen Bedingungen verlaufende Reaktion schlug SCOTT²²¹) den untenstehenden Mechanismus vor (Abb.101).

Stemmadenin (96) wird aufgrund von in vitro Experimenten in der Literatur als biogenetischer Vorläufer von Condyllocarpin (91) angesehen¹⁸⁹). Es ist daher in biogenetischer Hinsicht von Interesse, daß,

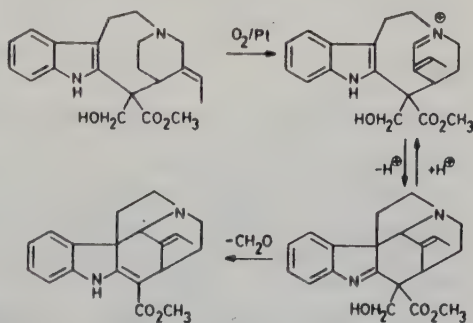


Abb.101 Umwandlung von 96 in 91

umgekehrt die Bildung von Stemmadenin-Basen aus 91 möglich ist.

Biogenetische Betrachtungen

Die Indolalkaloide stellen mit über 1000 beschriebenen Vertretern die größte Alkaloidgruppe dar⁹⁾.

Schon sehr früh wurde vermutet, daß biogenetischer Vorläufer des aromatischen Teils dieser Basen das Tryptophan ist²⁰⁸⁾.

Einbauversuche mit markiertem Tryptophan bestätigten diese Vermutung²⁰⁹⁾. Durch spätere Versuche konnte auch der Einbau von Tryptamin in Indolalkaloide nachgewiesen werden²¹⁰⁾.

Von THOMAS und WENKERT stammte der Vorschlag, daß der alicyclische Molekülteil der Indolalkaloide ein C₉- bzw. C₁₀-Baustein aus dem Terpenstoffwechsel ist²¹¹⁾. Eine erste Bestätigung erfuhr diese Hypothese durch Untersuchungen von BATTERSBY, SCOTT und ARIGONI, die den Einbau von radioaktiv markiertem Mevalonat (122) in Vindolin (123) (Abb.102) experimentell nachwiesen²¹²⁾.

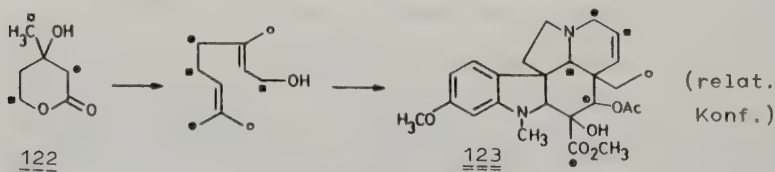


Abb.102 Einbau von Mevalonat in Vindolin²¹²⁾

In zahlreichen, weitergehenden Experimenten fand man, daß als unmittelbarer Vorläufer des alicyclischen Molekülteils das Glykosid Secologanin (126) anzusehen ist. Secologanin (126) wird aus Mevalonat (122) (dessen Biosynthese in Apocynaceen noch nicht geklärt ist²¹³⁾) via Geraniol (124) und Logenin (125) gebildet (Abb.103)^{214,215)}.

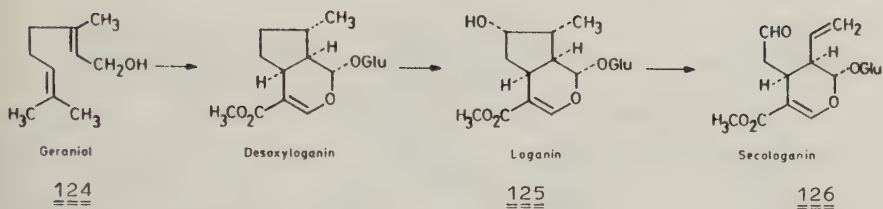


Abb.103 Biosynthese von Secologanin (126) (Alle Strukturen: absol.Konf.)

Durch Kondensation von Secologanin (126) mit Tryptamin kommt es zur Bildung von Isovincosid (=Strictosidin) (127)²¹⁶) und nicht, wie früher angenommen wurde, Vincosid (= an C-3 epimer zu 127^{210,217})). Aus 127 entsteht dann im weiteren Verlauf der Synthese Geissoschizin (128) (s.Abb.104)^{212b}).

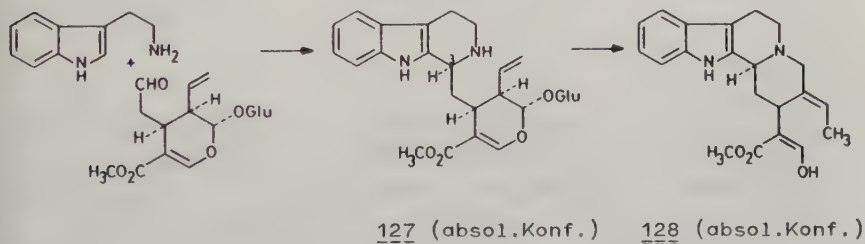


Abb.104 Biosynthese von Geissoschizin (128)

Geissoschizin (128) besitzt bei der Biogenese von Indolalkaloiden eine Schlüsselrolle: Denn Fütterungsversuche an Vinca rosea zeigten, daß markiertes Geissoschizin (128) in Vertreter der wichtigsten Indolalkaloid-Typen eingebaut wird (vgl. Abb. 105 und 106)^{218,219}).

Daneben wird 128 in der Literatur auch als potentieller Vorläufer anderer Indolalkaloide diskutiert (vgl.Abb.106)²²⁰).

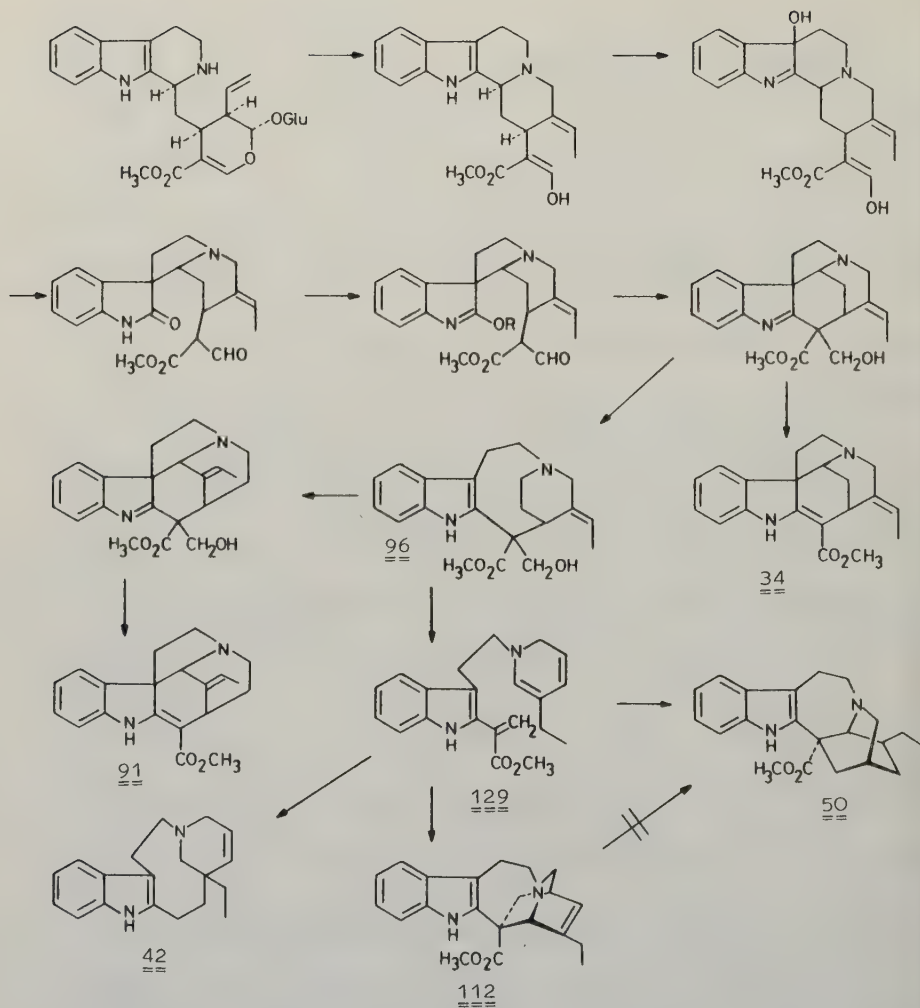


Abb.105 Biogeneseweg zu Akuammicin (34), Stemmadenin (96), Condyllocarpin (91), Dehydrosecodin (129), Quebrachamin (42), Catharanthin (112) und Coronaridin (50) nach SCOTT ^{212b,221})

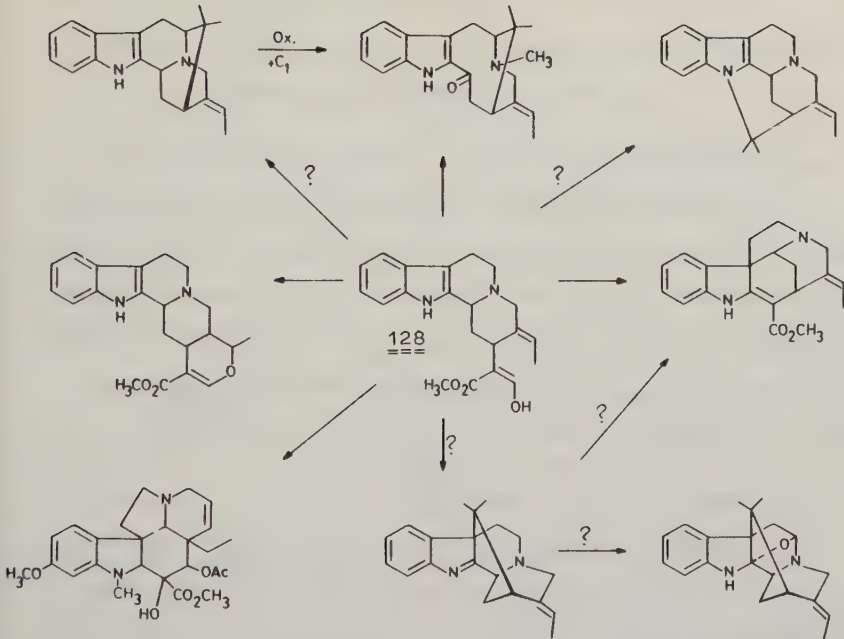


Abb.106 Geissoschizin (128) als Schlüsselverbindung in der Biosynthese von Indolalkaloiden nach ^{220,221}).
(Die mit Fragezeichen versehenen Pfeile entsprechen Synthesewegen, die experimentell noch nicht bestätigt werden konnten, jedoch in der Literatur als Hypothesen diskutiert werden ²²⁰).

Biogenese der von uns isolierten Indolalkaloid-Typen

In den von uns untersuchten Tabernaemontana-Arten haben wir besonders häufig Basen vom Ibogamin-Typ angetroffen. Als biogener Vorläufer dieser Alkaloide wird heute Dehydrosecodin (129) (vgl. Abb.105) diskutiert ²²²).

Catharanthin (112), das lange Zeit als Vorstufe der Ibogamin-Basen galt, besitzt, wie durch CD-Untersuchungen bewiesen wur-

de¹⁵²⁾, die umgekehrte Konfiguration wie Coronaridin (50). Daher kann zwischen Catharanthin (112) und den Ibogamin-Alkaloiden kein biogenetischer Zusammenhang bestehen.

Die Biosynthese von 2-Acy lindol-, Pleiocarpamin-, Picralin- und Sarpagin-Alkaloiden kann gemäß Abb.106 erklärt werden²²⁰⁾. SCHALLER¹⁵⁾ sah als Vorläufer der 2-Acy lindol-Alkaloide die 3-Hydroxysarpagin-Alkaloide (Formel s.S.11) an, da in Tabernaemontana accedens beide Alkaloid-Typen stark vertreten sind. Das in Tabernaemontana glandulosa gefundene Alkaloidmuster vermag die Annahme von SCHALLER jedoch nicht zu stützen.

Zur Biogenese von Condyllocarpin (91) sind keine in vivo-Untersuchungen literaturbekannt. Der in Abb.105 skizzierte Biosyntheseweg wurde lediglich aufgrund von in vitro-Experimenten vorgeschlagen^{189,221)}.

Die Biogenese von Quebrachamin-Alkaloiden ist noch weitgehend unbekannt. Ein in der Literatur diskutierter Weg besteht in der Recyclisierung von Dehydrosecodin (129) (Abb.105)²²¹⁾. (Diese Reaktion ist bei der Totalsynthese von Aspidosperma-Basen erfolgreich ausgenutzt worden²²³⁾.)

Für Alkaloide vom Akuammicin-Typ (34) existieren zwei Biogenesevorstellungen: ein Weg a) via Preakuammicin (130) (Abb.105), der durch in vivo-Versuche bestätigt werden konnte^{212b)}, und b) über eine Umlagerung des Strictamin-Gerüsts (131) (Abb.106), für die bisher nur präparative Erfahrungen vorliegen¹⁰⁶⁾.

Wir fanden in Tabernaemontana glandulosa sowohl 10-Methoxypicrinin (24) als auch 10-Methoxyakuammicin (36b). Eine Biogenese

nach Weg b) wäre daher denkbar. Dagegen spricht jedoch, daß 10,12-Dimethoxyakuammicin (10,12-Dimethoxypicrinin (9b) war Hauptalkaloid) nicht aufzufinden war.

Ein in biogenetischer Hinsicht sehr interessantes Alkaloid stellt das Apparicin (41) dar, da ein Kohlenstoffatom der C₂-Seitenkette des Tryptamins fehlt. Durch Markierungsversuche konnte der in Abb.107 aufgezeigte Biogeneseweg wahrscheinlich gemacht werden²²⁴⁾.

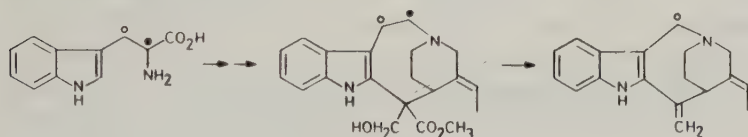


Abb.107 Biogeneseweg zu Apparicin (41)²²⁴⁾

Abschließend sei noch Ibophyllidin (106) aus Tabernaemontana flavicans erwähnt: Dieses Alkaloid stellt insofern einen neuartigen Strukturtyp dar, als im alicyclischen Molekülteil zwei Fünfringe vorhanden sind (C₉-Baustein im Alicyclus).

Nach einer Hypothese von KHUONG-HUU et al.¹⁹⁹⁾ ist dieses Alkaloid biogenetisch mit den Ibogamin-Alkaloiden verwandt.

Hierfür spricht das gemeinsame Vorkommen von 106 und Ibogamin-Alkaloiden in Tabernanthe iboga¹⁹⁹⁾. In Tabernaemontana flavicans hingegen waren Ibogamin-Basen nicht nachweisbar.

In Abb.108 ist der Biogenesevorschlag von KHUONG-HUU et al.¹⁹⁹⁾ dargestellt.

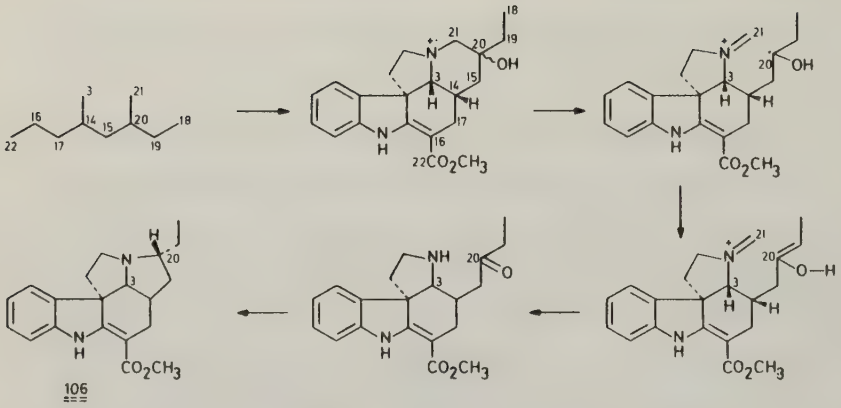


Abb.108 Biogeneseweg zu Ibophyllidin (106)¹⁹⁹⁾

4. Experimenteller Teil

4.1. Geräte und Methoden

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden auf einem KOFLER-Heiztischmikroskop der Fa. REICHERT bestimmt und sind unkorrigiert.

^1H -Kernresonanzspektren

Zur Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren dienten folgende Geräte: BRUKER-PHYSIK WH 90, HX 180 R, WH 270 und WH 360 zur Aufnahme von Spektren in der Fourier-Transform-Technik. Für größere Substanzmengen, die eine Aufnahme nach der CW-Methode erlaubten wurde ein Gerät des Typs EM 390 der Fa. VARIAN verwendet. Lösungsmittel war, wenn nicht anders vermerkt, Deuteriochloroform. Als innerer Standard wurde Tetramethylsilan benützt.

^{13}C -Kernresonanzspektren

Zur Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren diente folgendes Gerät: BRUKER-PHYSIK HX 180 R. Lösungsmittel war immer Deuteriochloroform, innerer Standard Tetramethylsilan.

Massenspektren

Die Massenspektren wurden auf einem Massenspektrometer vom Typ VARIAN-MAT SM 1-B, Auflösung $M/\Delta M=1000$, Einlaßsystem: Schubstange, Ionenquelle EH 1, Ionisierungsenergie 70 eV aufgenommen. In einigen Fällen wurde zur Erfassung metastabiler Ionen ein Massenspektrometer vom Typ VARIAN-MAT CH 4, Ionenquelle TO 4, direktes Einlaßsystem (Ofenschleuse), Ionisierungsenergie 70 eV verwendet.

Die hochaufgelösten Daten wurden mit dem Gerät SM 1-B bei einer Auflösung von $M/\Delta M=14000$ (10% Tal) nach dem Peak-matching-Verfahren ermittelt.

Die normierten und gezeichneten Spektren geben alle Signale mit m/e 100 und einer relativen Intensität 5% wieder.

Infrarotspektren

Die Aufnahme von IR-Spektren erfolgte auf einem Gerät vom Typ PERKIN-ELMER 457 in CHCl_3 -Lösung unter Verwendung einer Ausgleichsküvette (NaCl-Fenster; Fa. ORIEL) oder als KBr-Preßling.

UV-Spektren

Die UV-Spektren wurden auf einem Gerät vom Typ ZEISS DMR 21 aufgenommen. Lösungsmittel war stets: Methanol p.a.

Spezifische Drehung

Die $[\alpha]_D^{20}$ - Werte wurden mit einem automatischen Polarimeter vom Typ PERKIN-ELMER 141 bei 20°C bestimmt (Schichtdicke 10 cm, Lösungsmittel immer Chloroform).

Messung der CD-Kurven

Zur Messung des Circular dichroismus stand ein Gerät vom Typ VARIAN Cary 60 zur Verfügung: Schichtdicke 1cm; Lösungsmittel Methanol p.a.; Konzentration 2 - 4 mg/100 ml.

In den gezeichneten Kurven ist die Elliptizität (θ°) gegen die Wellenlänge (λ) aufgetragen. Im experimentellen Teil ist beim jeweils untersuchten Alkaloid der molare Circular dichroismus ($\Delta\epsilon$)(l/Mol·cm) angegeben.

Dünnschichtchromatographie

Kieselgel: Zur Herstellung der DC-Platten (Schichtdicke 0.25 mm) wurde Kieselgel H (Fa. MERCK) verwendet. Nach Lufttrocknung erfolgte die Aktivierung bei 105°C (30 Minuten).

Für die präp. DC wurde Kieselgel P (Fa. MERCK) benutzt (Schichtdicke 0.5 mm). Vor der Aktivierung wurden die Platten in Methanol und Chloroform/Methanol-9/1 gewaschen.

Aluminiumoxid: 40 g Aluminiumoxid (basisch, Typ T, Fa. MERCK) und 50 g Wasser wurden eine Minute durch Schütteln homogenisiert und nach dem Ausstreichen (Schichtdicke 0.25 mm) bei 105°C (30 Minuten) aktiviert. Diese Platten wurden auch zur präp. DC verwendet.

Bei der präp. DC wurden die isolierten Zonen in der Reihenfolge nach steigendem R_f -Wert mit I, II, III etc. bezeichnet.

Detektionsmittel: Joddampf; Cer-IV-ammoniumsulfat (1%) in 85%iger Phosphorsäure (Reagens Nr. 39 nach STAHL²²⁹); Fluores-

zensindikator F_{254} für die DC (Fa.MERCK); UV-Licht (366 nm). Die R_f -Werte bei den einzelnen Alkaloiden beziehen sich, wenn nicht anders vermerkt, auf Standardbedingungen: Schicht Kieselgel H; Laufmittel 1 (=LM 1): Chloroform/Methanol 9/1 (v/v); Laufmittel 2 (=LM 2): Chloroform/Methanol 98/2; Laufmittel 3 (=LM 3): Benzol/Essigester 6/4; Detektion Ioddampf.

Säulenchromatographie (SC)

Folgende Adsorbentien wurden verwendet: Kieselgel 40 (Fa.MERCK); basisches Aluminiumoxid (Fa.WOELM), Aktivität II-III (5% Wasser. Bei Laufmittelgemischen sind immer Volumenprozent angegeben; LM 1, LM 2 und LM 3 entsprechen den DC-Laufmittelgemischen (s.o.). Für die Gelchromatographie benützten wir Sephadex LH-20 (Fa.PHARMACIA) und Merckogel OR-PVA 2000 bzw. 500 (Fa. MERCK). Hierbei wurde als Lösungs-, Quell- und Elutionsmittel Chloroform/Methanol 3/7 (v/v) verwendet.

Gaschromatographie (GC)

Als Gaschromatograph stand ein Gerät vom Typ HEWLETT & PACKARD 5750 zur Verfügung. Detektor: WLD; Säule: Glassäule 2 m 1/8 " (inn.Durchm.) gepackt mit 2% SE 30 auf Chromosorb W (AW-DMCD, 60/80 mesh); Trägergas: Helium (ca.100 ml/min); Temperaturen: Einspritzblock 240 °C; Detektor 300 °C; Temperaturprogramm 10 °C/min.

Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC)

Für die HPLC stand ein WATERS-Hochdruckflüssigchromatograph zur Verfügung, bestehend aus einer Pumpe M 6000 A, einem Probeninjektionssystem U6K und einem UV/VIS Photometer M 440. Säulen: RP 18: Nucleosil 10-C₁₈-Fertigsäule (Fa.MACHERY-NAGEL) 30 cm 4 mm (inn.Durchm.). RP 2: Lichrosorb RP 2-Fertigsäule, 10 µm, 25 cm 4 mm (inn.Durchm.) (Fa.KNAUER). Alle Analysen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Detektion bei 280 nm oder 250 nm. Bei Laufmittelgemischen sind immer Volumenprozent angegeben.

Acetylierungen

Acetylierungen wurden mit 1 ml Acetanhydrid/Pyridin (1/1,v/v) bei Raumtemperatur durchgeführt. Reaktionszeit war 12 Stunden.

4.2.3. Auftrennung von Fraktion A_S^2 : SC - B_S

2.5 g A_S^2 wurden an 250 g basischem Aluminiumoxid chromatographiert. Als Elutionsmittel dienten: 1 l Chloroform; 1 l Chloroform/Methanol-98/2(v/v); 1 l Chloroform/Methanol-9/1. Es wurden 140 Fraktionen á 26 ml aufgefangen und entsprechend der DC-Kontrolle vereinigt.

Fraktionen:	B_S^1	8 - 60 (220 mg)	B_S^4	81 - 101 (620 mg)
	B_S^2	61 - 90 (550 mg)	B_S^5	102 - 112 (85 mg)
	B_S^3	70 - 80 (600 mg)	B_S^6	113 - 140 (150 mg)

Fraktion B_S^1 bestand aus ca. 80% Coronaridin(50) und 10% Voacangin (51) (GC-Analyse) (vgl. S.204).

B_S^5 und B_S^6 enthielten ausschließlich sehr polare Bestandteile, die massenspektrometrisch nicht gemessen werden konnten.

4.2.4. Auftrennung von Fraktion B_S^2 : SC - C_S

550 mg B_S^2 wurden in Portionen zu je 110 mg an 10 g OR-PVA 500 (Säulendurchmesser 1 cm) chromatographiert. Es fielen je 20 Fraktionen á 3 ml an, die entsprechend der DC-Kontrolle vereinigt wurden.

Fraktionen:	C_S^1	1 - 5 (25 mg)	C_S^4	10 - 12 (120 mg)
	C_S^2	6 - 7 (100 mg)	C_S^5	13 - 20 (25 mg)
	C_S^3	8 - 9 (220 mg)		

4.2.5. Isolierung von Alkaloiden aus Fraktion C_S^2 - C_S^5

10-Methoxyakuammicin(36b)

Fraktion C_S^2 wurde mittels präp. DC (Kieselgel;LM 1) getrennt. Dabei wurde aus der Zone mit $R_f=0.30$ ein Alkaloid rein erhalten. Die anderen Zonen stellten noch komplexe Gemische dar.

Die Base (4 mg) fiel als farbloses Öl an.

$[\alpha]_D^{20} = -494^\circ (c=0.05)$; $R_f(LM\ 1)=0.30$;

Ce(IV): blau nach braun verblassend

UV: $\lambda_{max}(\log \epsilon)$ 336 (3.79), 293 (3.70), 231 nm (4.06)

IR (KBr): 3350 cm^{-1} (NH), 1650 cm^{-1} (C=O)

MS: Abb.21, S. 58 ; 1H -NMR (180 MHz): Abb.25, S. 62;

MS-Hochauflösung: $C_{21}H_{24}N_2O_3$ (M^+) Ber. 352.1786 Gef. 352.1788

Reduktion von 10-Methoxyakuammicin(36b)

2 mg 10-Methoxyakuammicin wurden in 10 ml methanolischer Schwefelsäure (1 ml konz. H_2SO_4 p.a. auf 10 ml Methanol p.a.) mit 500 mg Zinkstaub eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, die Lösung mit Natriumcarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Trocknung über Natriumsulfat und Einengen i.Vak. lieferte 1 mg eines farblosen Öls, das nicht weiter gereinigt werden mußte.

Rf (LM 1)=0.23; Ce(IV): violett

UV: λ_{max} 289, 244 nm

MS: Abb.23, S.61

MS-Hochauflösung: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+) Ber. 354.1943 Gef. 354.1941

Reduktion von Akuammicin(34)⁺

2 mg Akuammicin(34) wurden wie oben beschrieben reduziert. Wir erhielten 1 mg eines farblosen Öls.

Rf(LM 1)=0.28; Ce(IV): rot-violett

UV: λ_{max} 245, 298 nm

MS: Abb.24, S.61

Auftrennung von Fraktion C_s^3

Fraktion C_s^3 wurde mittels präp.DC (Kieselgel, LM 1) aufgetrennt. Es wurden vier Zonen extrahiert:

I (Rf=0.17) (5 mg)

III (Rf=0.44) (120 mg)

II (Rf=0.26) (10 mg)

IV (Rf=0.58) (20 mg)

Alkaloide aus Fraktion C_s^3

Pleicarpamin (37)

Zone I lieferte nach Einengen i.Vak. 5 mg eines farblosen Öls.

Rf(LM 1)=0.17; Ce(IV):rosa; $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$ (c=0.5),
(Lit. 139): $[\alpha]_D^{20} = +123^\circ$

UV: λ_{max} (log ϵ) 286 (3.93), 229 nm (4.43)

IR (CHCl_3): 1725 cm^{-1} (C=O)

MS: Abb.26, S. 64; $^1\text{H-NMR}$ (180 MHz): Abb.27, S. 64;

MS-Hochauflösung: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) Ber. 322.1681 Gef. 322.1680

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}$.Ber. 180.0813 Gef. 180.0817

+) Herrn Dr. A.Spranz danken wir für ein Probe Akuammicin

Vobasin (26)

Aus Zone III kristallisierten nach Einengen i.Vak. und Aufnehmen in Ether 100 mg farblose Kristalle.

Schmp. 109 - 111 °C (Lit.²³⁰) Schmp. 111 - 113 °C

$[\alpha]_D^{20} = -160^\circ$ (c=1) (Lit.²³⁰) $[\alpha]_D^{20} = -159$

Rf(LM 1)=0.68; Ce(IV): grau

UV: $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ 315 (4.25), 240 nm (4.19)

IR (KBr): 3450 cm^{-1} (NH), 1725 cm^{-1} (C=O), 1635 cm^{-1} (C=O)

MS: Abb.12, S. 44; $^1\text{H-NMR}$ (180 MHz): Abb.15, S.46;

MS-Hochauflösung: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+) Ber. 352.1787 Gef. 352.1781

CD: (c=0.13 mg/ml) λ ($\Delta\epsilon$) 255 (-3.61), 263 (0.41), 288 (-3.53),
310 (-0.49), 360 nm (0.49)

Darstellung von Vobasinol (27)

10 mg Vobasin wurden mit 100 mg NaBH_4 in 5 ml Methanol bei 0°C umgesetzt. Die Mischung wurde 12 Stunden gerührt, mit 2N HCl angesäuert und anschließend mit konz. NH_3 alkalisch gestellt. Danach wurde mit Chloroform extrahiert und nach Trocknung über Natriumsulfat i.Vak. eingeeengt. Wir erhielten 7 mg eines farblosen Öls, das im DC keine erkennbaren Verunreinigungen mehr aufwies.

$[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$ (c=1) (Lit.¹²³) $[\alpha]_D^{20} = +39.3^\circ$; Rf(LM 1)=0.39

UV: $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ 292 (3.72), 284 (3.78), 228 nm (4.49)

IR (KBr): 3450 (NH), 3200 breit (OH), 1725 cm^{-1} (C=O)

MS: m/e (%) 355 (19), 354 (86, M^+), 295 (5), 277 (11), 196 (8),
195 (5), 194 (14), 183 (11), 182 (100), 181 (16),
180 (57), 179 (11), 177 (5), 174 (14), 166 (8),
158 (8), 156 (5), 154 (5), 136 (15), 130 (11),
123 (5), 122 (65)

$^1\text{H-NMR}$ (180 MHz): δ (ppm) 8.44 (1H, s, NH) 5.45 (1H, qd, $J_1 = 7$ Hz,
 $J_2 = 1$ Hz) 5.14 (1H, s, OH) 2.61 (3H, s) 2.40
(3H, s) 1.69 (3H, dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 2$ Hz)

Synthese von epi-Vobasin (28)

10 mg Vobasin wurden in 5 ml Methanol gelöst, mit 100 mg Natriummethylat versetzt und zwei Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend verdünnte man mit Wasser und extrahierte mit Chloroform. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde i.Vak. eingeeengt

und das epi-Vobasin mittels präp. DC (Kieselgel, LM 1) abgetrennt. Wir erhielten 5 mg als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -186^\circ$ ($c=0.5$) (Lit.¹²³) $[\alpha]_D^{22} = -191^\circ$; $R_f(LM\ 1)=0.75$
 UV: $\lambda_{max}(\log \epsilon)$ 315 (4.06), 238 nm (4.01)
 IR (KBr): 3450 (NH), 1725 (C=O), 1640 cm^{-1} (C=O)
 MS: m/e (%) 352 (12, M^+), 181 (12), 180 (100), 179 (10)
 MS-Hochauflösung: $C_{21}H_{24}N_2O_3$ (M^+) Ber. 352.1787 Gef. 352.1791
 1H -NMR (180 MHz): δ (ppm) 5.52 (1H, qd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 1$ Hz), 3.58 (3H, s), 2.56 (3H, s), 1.75 (3H, dd, $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 2$ Hz)

Fraktion C_S⁴

19-Hydroxycoronaridin (53)

Aus Fraktion C_S⁴ erhielten wir nach Einengen i. Vak. 70 mg eines farblosen Öls. Aus Methanol kristallisierten nach mehreren Wochen im Kühlschrank farblose Nadeln.

Schmp. 138 - 142 °C (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -68^\circ$ ($c=1$); $R_f(LM\ 1)=0.36$
 Ce(IV): grau-blau

UV: $\lambda_{max}(\log \epsilon)$ 292 (3.86), 285 (3.90), 228 nm (4.41)

IR (KBr): 3400 (NH), 1725 cm^{-1} (C=O)

MS: Abb.44, S.84; 1H -NMR (90 MHz): Abb.46, S.89;

MS-Hochauflösung: $C_{42}H_{48}N_4O_4$ Ber. 672.3676 Gef. 672.3691

$C_{40}H_{46}N_4O_2$ Ber. 614.3621 Gef. 614.3608

$C_{21}H_{24}N_2O_3$ Ber. 352.1787 Gef. 352.1796

$C_{21}H_{26}N_2O_2$ Ber. 338.1994 Gef. 338.2001

$C_{21}H_{24}N_2O_2$ Ber. 336.1838 Gef. 336.1845

CD: ($c=0.03$ mg/ml) λ ($\Delta\epsilon$) 285 (-0.025), 245 nm (0.020)

Darstellung von 19-Hydroxyibogamin (61)

2 mg 19-Hydroxycoronaridin wurden in 2 ml konz. HCl zwei Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Wasser verdünnt, mit konz. NH_3 neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach Einengen i. Vak. erfolgte die Reinigung des Produkts mittels präp. DC (Kieselgel, LM 1)

Rf(LM 1)=0.13; Ce(IV): grau-blau

UV: $\lambda_{\max}$ 292, 286, 228 nm

IR (CHCl₃): 3400 cm⁻¹ (NH)

MS: Abb.52, S.96;

MS-Hochauflösung: C₁₉H₂₂N₂O Ber. 294.1732 Gef. 294.1736

Reduktion von 53 mit LiAlH₄

2 mg 19-Hydroxycoronaridin wurden in 5 ml absol. THF gelöst und bei 0 °C mit 100 mg LiAlH₄ versetzt. Anschließend rührte man drei Stunden bei RT. Nach Zerstörung des überschüssigen LiAlH₄ mit Essigester und Wasser wurde i.Vak. eingengt, mit 10 ml Wasser verdünnt und das Produkt mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde i.Vak. zur Trockne eingengt und mittels präp.DC (Kieselgel, LM 1) das Produkt gereinigt. Das Reaktionsprodukt war in allen geprüften Eigenschaften (Rf, UV, IR, MS) identisch mit Coronaridinol (54) (s.S. 213).

Reduktion von 53 mit NaBD₄

2 mg 19-Hydroxycoronaridin wurden in 2 ml Methanol-d₄ gelöst und mit 4 mg NaBD₄ bei RT versetzt. Man rührte bei RT 30 Minuten. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir ca. 0.8 mg eines farblosen Öls (= Monodeuterocoronaridin (56)). Rf-, GC-, UV-Werte waren identisch mit Coronaridin (50) (S.204). MS: Abb.45, S. 87;

Oxidation von 19-Hydroxycoronaridin (53) zu Coronaridinlactam(57)

2 mg 19-Hydroxycoronaridin wurden in einem Gemisch von 2 ml Benzol und 1 ml Wasser gelöst. Nach Hinzugabe von 3 mg Jod rührte man drei Stunden bei RT. Anschließend wurde die Benzolphase abgetrennt und mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase extrahierte man mit Chloroform und vereinigte dieses mit der Benzolphase. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde i.Vak. eingengt und das Produkt mittels präp. DC (Kieselgel, LM 1) gereinigt. Das Produkt war in allen spektroskopischen und chromatographischen Eigenschaften (UV, IR, MS, ¹H-NMR, Rf) identisch mit nativem Coronaridinlactam (79) (s.S. 213).

Oxidation von Coronaridin (50) zu 19-Hydroxycoronaridin (53)

50 mg Coronaridin wurden in 25 ml Benzol gelöst und mit 25 ml Wasser versetzt. Anschließend tropfte man unter Rühren bei 10 °C eine Lösung von 50 mg Jod in 25 ml Benzol innerhalb einer Stunde hinzu. Man rührte bei RT acht Stunden. Die Benzolphase wurde dann abgetrennt und mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase extrahierte man mit Methylenchlorid. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wurde i.Vak. eingeeengt. Die Auftrennung des Ansatzes erfolgte mittels präp. DC (Kieselgel, LM 3).

Wir isolierten ca. 28 mg 19-Hydroxycoronaridin, das in allen geprüften Eigenschaften (Rf, HPLC, UV, IR, MS) mit nativem 19-Hydroxycoronaridin übereinstimmte. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum wurde ein Verhältnis von 50:50 für die beiden Isomeren ermittelt. Durch präp. DC (s.o.) konnten aus dem Ansatz ca. 10 mg unverändertes Coronaridin zurückgewonnen werden.

Thermolyse von 19-Hydroxycoronaridin (53)

a) GC-Thermolyse

4 mg 19-Hydroxycoronaridin, gelöst in 0.1 ml Chloroform, wurden in den GC-Einspritzblock (Temperatur 210 °C) eingespritzt. Man erhielt Chromatogramm 50. Bei Temperaturen des Einspritzblocks von 220 - 270 °C nahm die Komponente B sehr stark ab. Unterhalb von 210 °C wurden keine Versuche durchgeführt.

Säule: SE 30 2% ; Temperaturprogramm 200 - 300 °C, 10°/min

Komponente A (=Coronaridin(50)) T_D=240 °C

Komponente B (M⁺= m/e 336) T_D=242 °C

A und B wurden durch präp. GC getrennt (Kühlung der Glasfallen mit flüssigem Stickstoff). Isoliert wurden je 0.4 mg A und B.

A: identisch in DC, GC, MS und UV (auch Misch-GC) mit Coronaridin

B: UV: λ_{max} 292, 286, 225 nm

MS: m/e (%) 337 (27), 336 (100, M⁺), 335 (13), 321 (9),
278 (17), 277 (49), 256 (9), 207 (17), 206 (10),
172 (10), 171 (9), 170 (9), 159 (9), 158 (10),
157 (11), 149 (15), 136 (9), 124 (6), 122 (12).

b) Thermolyse in der Mikrosublimations-Apparatur

1. Unter Normaldruck: 2 mg 19-Hydroxycoronaridin wurden als Ölfilm in einer Mikrosublimations-Apparatur 30 Minuten auf 180 °C erhitzt. Die Kühlung des Kühlfingers erfolgte mit Wasser. Das Reaktionsgemisch (Kolbeninhalt und Niederschlag am Kühlfinger) wurde mittels präp. DC (Kieselgel, LM 1) aufgetrennt. Aus Zone II ($R_f=0.58$) isolierten wir 0.5 mg Coronaridinlactam (57) (S.213). Zone I ($R_f=0.36$) enthielt Ausgangsprodukt.

2. Im Hochvakuum: 2 mg 19-Hydroxycoronaridin wurden als Ölfilm in einer Mikrosublimations-Apparatur bei 10^{-3} Torr 30 Minuten auf 180 °C erhitzt. Das gesamte Reaktionsgemisch lieferte im HPLC Abb.51 : Säule: RP 2; Laufmittel: Hexan/Methanol 97/3.

Die Komponenten A, D und E waren identisch mit Coronaridin (50), 19-Hydroxycoronaridin (53) und Coronaridinlactam (57) (durch Mischinjektion bestätigt).

A und B konnten als Gemisch durch präp. DC (Kieselgel, LM 3) abgetrennt werden. Durch Mischinjektion im GC (mit 19-Hydroxycoronaridin) wurde die Identität von A und B sichergestellt.

Hydrierung von B

1 mg Gemisch von A und B wurden in 1 ml Essigester gelöst und über Pd/C 10% hydriert. Innerhalb von 30 Minuten verschwand die Komponente B zugunsten von A. Das MS des Produktes war identisch mit dem von Coronaridin (50) (S.204). Die Verbindung B mit M^+ bei m/e 336 war nicht mehr nachweisbar (GC-Kontrolle). In einer Vergleichslösung von A und B nahm B innerhalb von 24 Stunden nicht ab.

Fraktion C_s^5

Apparicin (41)

Fraktion C_s^5 wurde mittels präp. DC (Kieselgel, LM 1) aufgetrennt. Aus Zone III ($R_f=0.26$) wurde nach Extraktion mit Methanol ein farbloses Öl gewonnen.

$[\alpha]_D^{20} = -140^\circ$ ($c=0.2$) (Lit.¹⁴²) $[\alpha]_D^{20} = -138^\circ$; $R_f=0.26$;
UV: $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ 312_s (4.58), 302 (4.65), 230 nm (4.69)

IR (CHCl₃): 3450 cm⁻¹(NH); Ce(IV): rosa
 MS: Abb.31, S.68; ¹H-NMR (180 MHz): Abb.32, S.69;
 MS-Hochauflösung: C₁₈H₂₀N₂ (M⁺) Ber. 264.1626 Gef. 264.1631
C_S⁵ - Zone IV

Zone IV (Rf=0.33 - 0.37) enthielt hauptsächlich 19-Hydroxy-coronaridin. Daneben war eine Base enthalten, der wir aufgrund des Misch-MS die Struktur 19-Hydroxy-methoxycoronaridin (wahrscheinlich 19-Hydroxyvoacangin (62)) zuordnen.

Misch-MS: Ionen bei: m/e 702, 644, 382, 368, 367, 366 . Im unteren Massenbereich sind die für Voacangin typischen Ionen vorhanden. (Nicht genannt wurden die Ionen von 19-Hydroxycoronaridin.)

4.2.6. Isolierung von Alkaloiden aus Fraktion B_S³

10,12-Dimethoxypicrinin (9b)

Aus Fraktion B_S³ kristallisierten aus Methanol 520 mg farblose Blättchen.

Schmp. 190 -191 °C (Zers.); [α]_D²⁰ = -27° (c=1); Rf(LM 1)=0.36

Ce(IV): intensiv gelb

UV: λ_{max} (log ε) 301 (3.56), 240 nm (3.90)

IR (KBr): 3350 (NH), 1725 cm⁻¹ (C=O)

MS: Abb.3 , S.22; ¹H-NMR (180 MHz): Abb. 4, S.23

¹³C-NMR (45.25 MHz): Abb.5, S. 26

CD: (c=0.10 mg/ml) λ (Δε) 233 (-2.19), 252 (0.66), 263 (0.41)
 268 (0.49), 300 nm (-0.32)

MS-Hochauflösung: C₂₂H₂₆N₂O₅ (M⁺) Ber. 398.1842 Gef. 398.1838
 C₁₇H₁₉N₂O₃ Ber. 299.1396 Gef. 299.1389
 C₁₆H₁₅N₂O₄ Ber. 299.1032 Gef. 299.1038

10,12-Dimethoxypicrinin-d₁

2 mg 10,12-Dimethoxypicrinin wurden in 1 ml Methanol-d₁ gelöst und die Lösung zur Trockne eingengt. Dieses Verfahren wurde dreimal wiederholt.

MS: m/e (%) 400 (28), 399 (100), 398 (93), 384 (15), 383 (13),
 380 (11), 370 (11), 369 (13), 368 (13), 340 (24),
 339 (25), 338 (20), 302 (20), 301 (21), 300 (64),
 299 (60)

Kern-OVERHAUSER Experiment bei 10,12-Dimethoxypicrinin (9b)

Eine 10%ige Lösung von 10,12-Dimethoxypicrinin in Deuteriochloroform wurde im Ultraschallbad entgast. Die Lösung wurde ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht (180 MHz, interner Standard: TMS).

Sättigung von H-18 ($\delta=1.47\text{ppm}$) ergab eine Zunahme der Signalfäche von H-15 ($\delta=3.25\text{ppm}$) um 19 %.

Synthese von 2,3-Dihydro-4,6-dimethoxyindol (10a)

4,6-Dimethoxyindol

Die Synthese wurde nach der Vorschrift von BROWN et al.⁹⁸⁾ ausgehend von 3,5-Dimethoxyanilin durchgeführt.

Ausbeute: 21% (bezogen auf 3,5-Dimethoxyanilin)

Schmp. 118 - 119 °C (Lit.⁹⁸⁾ Schmp. 119 - 120.5 °C)

MS: m/e (%) 178 (13), 177 (100, M^+), 176 (15), 163 (8), 162 (63),
146 (7), 134 (32), 133 (6), 119 (24), 103 (7),
91 (6), 88.5 (7), 76 (5)

^1H -NMR (90 MHz): δ (ppm) 8.05 (1H, s, NH), 6.95 (1H, m, H-2), 6.58
(1H, m, H-3), 6.35 und 6.21 (je 1H, d,
J=2Hz, arom.-H), 3.90 (3H, s, OCH_3)
3.78 (3H, s, OCH_3).

2,3-Dihydro-4,6-dimethoxyindol (10a)

50 mg 4,6-Dimethoxyindol wurden in 2 ml Methanol gelöst und mit 1 ml konz. HCl versetzt. Nach portionsweisem Zugeben von 500 mg Zinkpulver erhitzte man zwei Stunden am Rückfluß.

Die Lösung wurde mit 10 ml Wasser verdünnt, mit konz. NH_3 alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Einengen i. Vak. reinigte man das Rohprodukt mittels SC (Kieselgel (50 g), LM 3, 10 Fraktionen à 5 ml, die Verbindung war in den Fraktionen 4 - 6 enthalten).

Ausbeute: 20 mg (40% d.Th.) Schmp. 62°C (Zers.)

UV: λ_{max} (log ϵ) 284 (3.62), 240_s nm (3.85)

IR (CHCl_3): 3380 cm^{-1} (NH)

MS: m/e (%) 180 (11), 179 (100, M^+), 178 (81), 164 (7), 163 (15),
150 (16), 148 (27), 147 (15), 136 (13), 134 (6),
133 (7), 132 (7), 121 (9), 120 (9), 104 (8)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ (ppm) 5.90 (2H,s,aromat.-H), 3.78 (3H,s, OCH_3),
3.72 (3H,s, OCH_3)

CH-Analyse: Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (179.2)
Gef. 67.18 7.42 7.90

Katalytische Hydrierung von 4,6-Dimethoxyindol

50 mg 4,6-Dimethoxyindol wurden in ml konz.Essigsäure gelöst und mit 10 mg Platindioxid als Katalysator, wie auf S.199 beschrieben, hydriert. Das Produkt wurde mittels SC (Kieselgel, LM 3) gereinigt.

Ausbeute: 45 mg (90% d.Th)

Synthese von 2,3-Dihydro-5,7-dimethoxyindol (10b)

5,7-Dimethoxyindol

5,7-Dimethoxyindol wurde in Anlehnung an CROHARE et al.¹⁰⁰⁾ dargestellt.

Aus Orcin wurde 2-Nitro-3,5-dimethoxytoluol dargestellt.

Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte nicht durch Wasserdampfdestillation, sondern durch Chromatographie auf Kieselgel, Elutionsmittel: Chloroform;

Durch Decarboxylierung von 5,6-Dimethoxyindol-2-carbonsäure¹⁰⁰⁾ wurde 5,7-Dimethoxyindol gewonnen. Die Reinigung des Produkts erfolgte durch SC (Kieselgel, LM 3)

Ausbeute: 10% (bezogen auf Orcin)

Schmp. 80 - 81 °C (Lit.¹⁰⁰⁾ Schmp. 82 °C)

UV: λ_{max} (log ϵ) 291 (3.60), 265 (3.85), 220 nm (4.80)

IR (CHCl_3): 3350 cm^{-1} (NH)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ (ppm) 8.25 (1H,s,NH), 7.05 (1H,m,H-2) 6.42
(1H,m,H-3), 6.65 und 6.32 (je 1H,d,
J=2Hz,aromat.-H), 3.90 (3H,s, OCH_3),
3.85 (3H,s, OCH_3)

Reduktionsversuche an 5,7-Dimethoxyindol

1. Reduktion mit Zink/Salzsäure

Vorschrift wie auf S.197

Es entstand ein kompliziertes Gemisch, das nicht getrennt werden konnte.

2. Hydrierung in Fluoroborsäure

50 mg 5,7-Dimethoxyindol wurden in 2 ml Eisessig gelöst und mit 20 mg Platindioxid als Katalysator hydriert (RT, 2 Stunden, leichter Wasserstoffüberdruck). Aus dem Ansatz war kein definiertes Produkt isolierbar.

3. Hydrierung in Eisessig

50 mg 5,7-Dimethoxyindol wurden in 2 ml Eisessig gelöst und mit 20 mg Platindioxid als Katalysator bei RT hydriert (leichter Wasserstoffüberdruck). Hydrierdauer ca. 12 Stunden. Der Ansatz wurde in 10 ml Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Reinigung des Produkts erfolgte über Kieselgel (LM 3). Ausbeute: 40 mg (30% d.Th.).

Schmp. 66 - 67 °C

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 299 (3.58), 240 nm (4.05)

IR (CHCl₃): 3320 cm⁻¹ (NH)

¹H-NMR (90 MHz): δ (ppm) 6.31 (2H, AB-System, J=2 Hz), 3.80 (3H, s, OCH₃), 3.75 (3H, s, OCH₃)

MS: m/e (%) 180 (11), 179 (72, M⁺), 178 (7), 165 (12), 164 (100), 162 (11), 149 (9), 134 (8), 133 (8), 121 (11), 104 (9)

CH-Analyse: Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82 C₁₀H₁₃NO₂ (179.2)
Gef. 67.12 7.49 7.96

10-Methoxypicrinin (24)

Aus der Mutterlauge von 10,12-Dimethoxypicrinin (9b) konnten wir durch präp. DC auf bas. Aluminiumoxid (LM 3) zwei Alkaloide abtrennen. Aus Zone I isolierten wir durch Extraktion mit Methanol 3 mg eines farblosen Öls.

$[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c=0.2); Rf (LM 1)=0.15; Ce(IV): intensiv gelb

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 306 (3.30), 237 nm (3.65)

IR (CHCl₃): 3360 (NH), 1735 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (180 MHz): Abb.8, S.37

MS: Abb.7, S.36

CD: (c=0.1 mg/ml) λ ($\Delta\epsilon$) 233 (-2.23), 273 (0.67), 311 nm (-0.17)

MS-Hochauflösung: C₂₁H₂₄N₂O₄ (M⁺) Ber. 368.1736 Gef. 368.1740

Fluorocarpamin (38)

Aus Zone II erhielten wir 2 mg eines gelben Öls, das nicht kristallisierte.

Rf(LM 1)=0.37; $[\alpha]_D^{20} = +156^{\circ}$ (c=0.1)

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 399 (3.10), 257 (3.58), 235 nm (4.02)

IR (CHCl₃): 1745 (C=O), 1710 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (270 MHz): Abb.30, S.66

MS: Abb.28, S.65

MS-Hochauflösung: C₂₀H₂₂N₂O₃ (M⁺) Ber. 338.1630 Gef. 338.1638

Versuch zur Oxidation von Pleiocarpamin (37)

1 mg Pleiocarpamin (37) wurden in 5 ml Chloroform gelöst und bei RT zwei Wochen stehen gelassen. Im Produktgemisch war Fluorocarpamin (38) nicht nachweisbar (DC).

Synthese der Vergleichsverbindungen

a) 2,3-Dihydro-5-methoxyindol (22)

100 mg 5-Methoxyindol (Fa. EGA) wurden in 3 ml Eisessig gelöst und wie in Nr.3 S.199 hydriert.

Ausbeute 75 mg (75% d.Th.), gelbes Öl

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 306 (3.32), 238 nm (3.72)

IR(CHCl₃): 3350 cm⁻¹(NH)

¹H-NMR (90 MHz): δ (ppm) 6.75 (1H,m), 6.55 (2H,m), 3.75 (3H,s, OCH₃)

MS: m/e (%) 150 (7), 149 (75,M⁺), 148 (6), 147 (8), 135 (10), 134 (100), 133 (6), 132 (6), 106 (6), 104 (7), 83 (7), 82 (9), 79 (6), 77 (7)

b) 2,3,4,5,6,7-Hexahydro-10-methoxycarbazol (23)

1. Darstellung von 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol ¹¹⁴⁾

Synthese nach Lit.¹¹⁴⁾. Ansatz mit 6.5 g Anisidin und 6.0 g 2-Hydroxycyclohexanon.

Ausbeute: 5.8 g Schmp. 140 - 142 °C (Lit.¹¹⁴⁾ Schmp. 141 143 °C)

2. 23

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte durch Reduktion von

7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol mit Zinn und Salzsäure.

Vorschrift wie bei 10a, S.197.

Ansatz: 200 mg 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol

Ausbeute: 60 mg (30% d.Th.)

Schmp. 38 °C

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 295 (3.54), 240_s nm (3.65)

IR (CHCl₃): 3350 cm⁻¹ (NH)

¹H-NMR (90 MHz): δ (ppm) 6.90 (1H, d, J=8 Hz), 6.25 (2H, m), 3.72 (3H, s)

MS: m/e (%) 204 (9), 203 (61, M⁺), 202 (8), 188 (7), 174 (11), 161 (25), 160 (100), 143 (7)

CH-Analyse: Ber. C 76.81 H 8.43 N 6.88 C₁₃H₁₇NO (203.3)
Gef. 76.96 8.60 6.61

4.2.7. Isolierung von Alkaloiden aus Fraktion B_S⁴

Vincadiffin (29)

Fraktion B_S⁴ wurde i. Vak. eingeeengt und in wenig Methanol aufgenommen. Aus dieser Lösung kristallisierten 580 mg einer einheitlichen Base.

Schmp. 231 - 232 °C (Zers.) (Lit.¹²⁷): Schmp. 230 °C)

Rf (LM 1)=0.45; $[\alpha]_D^{20} = -109^\circ$ (c=0.5) (Lit.¹²⁷) $[\alpha]_D^{20} = -121^\circ$)

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 315 (4.15), 240 nm (4.14)

IR (KBr): 3350 (NH), 1725 (C=O), 1635 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (180 MHz): Abb.13, S.46;

¹³C-NMR (45.25 MHz): Daten s.S.49

MS: Abb.16, S.51

CD: (c=0.108 mg/ml) λ ($\Delta\epsilon$) 358 (0.96), 333 (-0.96), 315 (-0.11),
293 (-4.50), 267 (0.54), 255 nm (-0.85).

MS-Hochauflösung: C₂₂H₂₆N₂O₄ (M⁺) Ber. 382.1893 Gef. 382.1886
C₂₁H₂₃N₂O₃ Ber. 351.1709 Gef. 351.1715
C₁₉H₂₁N₂O₂ Ber. 309.1603 Gef. 309.1610
C₁₀H₁₂NO₂ Ber. 178.0868 Gef. 178.0871

O-Acetylvincadiffin (30c)

2 mg Vincadiffin (29) wurden unter Standardbedingungen acetyliert, das Produkt über OR-PVA 500 gereinigt.

UV: $\lambda_{\max}$ 315, 240 nm; ¹H-NMR (180 MHz): Abb.14, S.46

MS: Abb.16, S.51

MS-Hochauflösung: $C_{24}H_{28}N_2O_5$ (M^+) Ber. 424.1998 Gef. 424.1987

14,14-D₂-Vincadiffrin (31)

10 mg Vincadiffrin (29) wurden in einer Natriummethylatlösung, bereitet aus 3 ml Methanol-d₁ und 20 mg Natrium gelöst und bei RT über Nacht stehen gelassen. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt, die Lösung mit 10 ml Wasser verdünnt, mit Ether extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. 31 wurde mittels präp. DC (Kieselgel, LM 1) gereinigt.

Ausbeute: 5 mg Deuterierungsgrad: ca. 45% D₂ und 40% D₁

MS: Abb.18, S.51

(aus MS bestimmt)

Als Nebenprodukt entstand bei dieser Reaktion epi-Vobasin-d₃:

Rf(LM 1)=0.75; UV: s.epi-Vobasin S.192

MS: m/e (%) 356 (4), 355 (10, M^+), 354 (6), 324 (6), 180 (100),
179 (12), 178 (9)

epi-Vobasin (28) aus Vincadiffrin (29)

In einer Ampulle wurden 5 mg Vincadiffrin (29) mit einer Natriummethylatlösung (50 mg Natrium in 2 ml Methanol) gemischt und vier Stunden auf 80 °C erhitzt. Anschließend ließ man über Nacht bei RT stehen, engte dann i. Vak ein und nahm den Rückstand in 10 ml Wasser auf. Die wäßrige Phase wurde mit Ether extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde 28 mittels präp. DC (Kieselgel, LM 1) abgetrennt.

Rf(LM 1):=0.75; spektroskop. Daten s.S.192

4.2.8. Isolierung von Alkaloiden aus Fraktion A_S³

400 mg A_S³ wurden in drei Portionen zu je ca. 130 mg an 60 g OR-PVA 500 chromatographiert. Man fing 50 Fraktionen á 3 ml auf. Einander entsprechende Fraktionen (DC-Kontrolle) sind vereinigt worden.

Fraktionen: D_S¹ 1 - 15 (40 mg) D_S³ 20 - 23 (61 mg)

 D_S² 16 - 19 (66 mg) D_S⁴ 24 - 30 (40 mg)

 D_S⁵ 31 - 50 (135 mg)

Näher untersucht wurden D_S² bis D_S⁵.

Fraktion D_s²

Fraktion D_s² bestand hauptsächlich aus Vincadiffin (29) (ca.85%), identisch mit dem Material aus B_s⁴.

Fraktion D_s³

Diese Fraktion war ein Gemisch aus Vincadiffin (29), Ibogamin (47), Ibogain (48), Coronaridin (50) und Voacangin (51)

Fraktion D_s⁴

Durch präp. DC (Kieselgel, LM 2, Dreifachentwicklung) gelang es, zwei Alkaloide abzutrennen:

Ibogain (48)

Aus Zone I (Rf=0.25) isolierten wir 2 mg eines farblosen Öls.

Rf(LM 1)=0.38; Ce(IV): blaugrau;

$[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$ (c=0.1) (Lit.¹¹) $[\alpha]_D^{20} = -48^\circ$

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 300 (3.92), 228 nm (4.40)

IR (CHCl₃): 3450 cm⁻¹ (NH)

MS: Abb.40, S.80

MS-Hochauflösung: C₂₀H₂₆N₂O (M⁺) Ber. 310.2045 Gef. 310.2050

Durch Vergleich mit authentischem Ibogain (Fa.ROTH) konnte die Identität sichergestellt werden.

Ibogamin (47)

Aus Zone II (Rf=0.36) isolierten wir 30 mg eines Alkaloids vom Schmp. 161 - 162 °C (Lit.¹¹) 162 - 163 °C; Rf(LM 1)=0.40;

$[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$ (c=0.2) (Lit.¹¹) $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$; Ce(IV): blaugrau;

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 293 (3.94), 285 (3.96), 225 nm (4.58)

IR (KBr): 3450 cm⁻¹ (NH)

MS: Abb.38, S.77

MS-Hochauflösung: C₁₉H₂₄N₂ (M⁺) Ber. 280.1939 Gef. 280.1942

Fraktion D_s⁵

Fraktion D_s⁵ wurde an 10 g Kieselgel 40 (Säulendurchmesser 1 cm) mit LM 2 chromatographiert. Es wurden 30 Fraktionen à 1,5 ml aufgefangen.

Fraktionen:	E _s ¹	3 - 4 (40 mg)	E _s ³	8 - 15 (18 mg)
	E _s ²	5 - 7 (80 mg)	E _s ⁴	16 - 30 (1 mg)

Coronaridin (50)

Fraktion E_S¹ bestand ausschließlich aus Coronaridin (50).

Rf(LM 3)=0.80; Ce(IV): blaugrau; $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$;

GC: T_d=240 °C; SE 30 2%, T= 200 - 300 °C, 10°/min

HPLC: s.S.208

UV: $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ 293 (3.89), 285 (3.90), 228 nm (4.52)

IR (KBr): 3450 (NH), 1725 cm⁻¹ (C=O)

MS: Abb.42, S.81; ¹H-NMR (180 MHz): Abb.41, S.81;

MS-Hochauflösung: C₂₁H₂₆N₂O₂ (M⁺) Ber. 338.1994 Gef. 338.1999

50 bildete mit methanolischer Salzsäure ein kristallines

Hydrochlorid: Schmp. 200 - 205 °C (Zers.) (Lit.³³) 200 - 203 °C)

Voacangin (51)

Die GC-Analyse von E_S² zeigte die Gegenwart von zwei Verbindungen. Säule: SE 30 2%; T= 200 - 300 °C, 10°/min.

Neben Coronaridin (50) (T_d=240 °C ; ca. 90% des Gemisches) enthielt die Fraktion noch eine Base mit T_d=250 °C (Anteil ca.10%).

Durch präp. GC gelang die Abtrennung dieser Komponente. Wir erhielten 5 mg eines farblosen Öls, das langsam kristallisierte.

Schmp. 135 - 136 °C (Lit.¹¹) 137 - 138 °C); Rf(LM 3)=0.80;

Ce (IV): blaugrau; $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ (c=1) (Lit.¹¹) $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$

UV: $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ 299 (3.92), 286 (3.95), 226 nm (4.41)

IR(KBr): 3450 (NH), 1725 cm⁻¹ (C=O)

MS: Abb.43, S.83

MS-Hochauflösung: C₂₂H₂₈N₂O₃ (M⁺) Ber. 368.2099 Gef. 368.2091

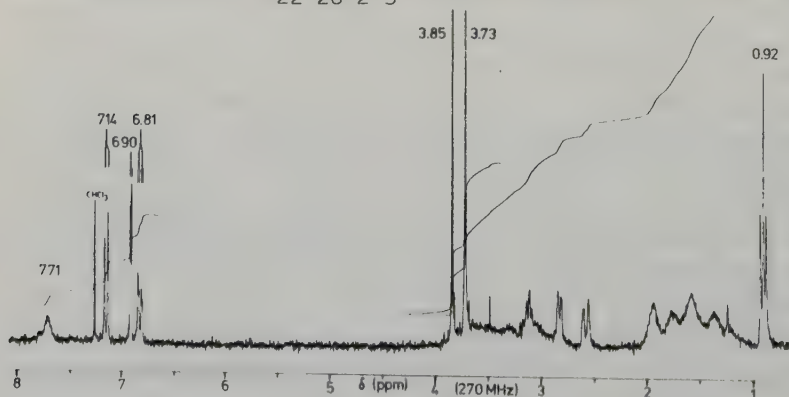


Abb.108 ¹H-NMR-Spektrum (270 MHz) von Voacangin (51)

Fraktion E_s³

Diese Fraktion enthielt nur Ibogamin (47) (s.S.203)

4.2.9. Alkaloide aus den Blättern von I.glandulosa

Es wurde die Fraktion A_b¹ nicht weiter untersucht, da sie sehr polare, massenspektrometrisch nicht meßbare Substanzen enthielt. A_b² trennte man in gleicher Weise wie die entsprechende Fraktion A_s² auf. Das Ergebnis dieser Analyse ist in Tab.16, S.162 zusammengefaßt.

Auftrennung von Fraktion A_b³

150 mg A_b³ wurden an 10 g Kieselgel mit Benzol/Essigester - 7/3 (300 ml) und Chloroform/Methanol-95/5 (200 ml) chromatographiert. Man fing 15 Fraktionen á 2.5 ml auf.

Fraktionen: C_b¹ 1 - 3 (36 mg) C_b³ 8 - 10 (7 mg)
 C_b² 5 - 6 (3 mg) C_b⁴ 13 - 15 (1 mg)

Die Fraktionen C_b² bis C_b⁴ enthielten noch komplexe Gemische. Auf eine weitere Auftrennung wurde verzichtet.

Conoflorin (44)

Fraktion C_b¹ wurde eingengt und in wenig Methanol aufgenommen.

Es bildeten sich im Kühlschrank Kristalle (15 mg) vom Schmp. 164 - 166 °C (Lit.^{145a}) 166 - 168 °C; Rf(LM 3)=0.65;

[α]_D²⁰=23°(c=0.5) (Lit.^{145a}) [α]_D²⁰=24°; Ce(IV): rosa

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 293 (3.89), 286 (3.90), 229 nm (4.49)

IR (KBr): 3450 cm⁻¹(NH)

MS: Abb.34, S.72

MS-Hochauflösung: C₁₉H₂₄N₂O (M⁺) Ber. 296.1889 Gef. 296.1893

Reduktion von Conoflorin (44) mit LAH

5 mg Conoflorin (44) wurden in 2 ml THF mit 20 mg LAH zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges LA wurde wie üblich zerstört, die Lösung i. Vak. eingengt und mit 10 ml Wasser versetzt. Nach Extraktion der Produkte mit Chloroform trennte man diese durch präp. DC (bas. Aluminiumoxid, LM 3).

Conoflorinol A (43a)

Aus Zone I erhielt man 1.5 mg eines farblosen Öls.

Rf=0.20; $[\alpha]_D^{20}=140^\circ$ (c=0.2) (Lit. ^{145b}) $[\alpha]_{578}^{20}=142\pm 5^\circ$)

UV: identisch mit Conoflorin s.S.205

IR (KBr): 3600 (OH), 3450 cm^{-1} (NH)

MS: Abb.33, S.71 / mit CH_3OD waren zwei Protonen austauschbar

MS-Hochauflösung: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) Ber. 298.2045 Gef.298.2050

Conoflorinol B (43b)

Aus Zone II wurden 1.5 mg eines farblosen Öls isoliert.

Rf=0.36; $[\alpha]_D^{20}=82^\circ$ (c=0.4) (Lit. ^{145b}) $[\alpha]_{578}^{20}=84\pm 3^\circ$)

UV: identisch mit Conoflorin s.S.205

IR: s.Conoflorinol A

MS: s.Conoflorinol A

MS-Hochauflösung: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (M^+) Ber. 298.2045 Gef. 298.2044

2O-Hydroxyconoflorin (46)

Aus der Mutterlauge von Fraktion A_b^3 isolierten wir durch präp. DC (Kieselgel, LM 3) 0.3 mg eines farblosen Öls.

Rf(LM 3)=0.13; $[\alpha]_D^{20}$ =positiv; Ce(IV):rosa, nach einiger Zeit

UV: λ_{max} 293, 286, 230 nm. violett;

MS: Abb.37, S.75

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): δ (ppm) 7.60 (1H,s,NH), 7.05 - 7.50 (4H,m)
1.60 (3H,d,J=7 Hz)

MS-Hochauflösung: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) Ber. 312.1838 Gef. 312.1845

4.2.10. Alkaloide aus der zweiten Lieferung von *I.glandulosa*

Die zweite Sendung von *I.glandulosa* wurde in der gleichen Weise wie die erste Lieferung aufgearbeitet. Das Ergebnis dieser Analyse ist in Tab.16, S.162 zusammengefaßt.

Aus der Fraktion C_s^4 der zweiten Lieferung haben wir ein neues Alkaloid isoliert.

19-Ethoxycoronaridin (63)

Aus Fraktion C_s^4 erhielten wir nach Einengen i. Vak. 60 mg eines farblosen Öls, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Rf(LM 1)=0.38; $[\alpha]_D^{20} = -59^\circ$ (c=1); Ce(IV): blaugrau;

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 292 (3.88), 286 (3.92), 225 nm (4.51)

IR (KBr): 3450 (NH), 1725 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): Abb.54, S.100

MS: Abb.53, S.100

CD: (c=0.084 mg/ml) λ ($\Delta\epsilon$) 285 (-3.03), 245 nm (2.68)

MS-Hochauflösung: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+) Ber. 382.2256 Gef. 382.2261

Reduktion von 19-Ethoxycoronaridin (63) mit LAH

Vorschrift wie S.193.

Aus 2 mg 63 erhielten wir 1 mg eines farblosen Öls, identisch (DC,UV,MS, $^1\text{H-NMR}$) mit Coronaridinol (54) (vgl.S.213)

Hydrolyse von 19-Ethoxycoronaridin (63)

2 mg 63 wurden in 5 ml Chloroform gelöst und mit 0.1 ml 2N-Salzsäure versetzt. Nach zwei Stunden war in der Lösung nur noch 19-Hydroxycoronaridin (53) nachweisbar.

Versuche zur Synthese von 63 aus 19-Hydroxycoronaridin (53)

1. Veretherung mit Ethyliodid in Anlehnung an Lit.¹⁶¹⁾

3 mg 19-Hydroxycoronaridin (53) löste man in 1 ml Ethyliodid und 1 ml DMF und gab 10 mg Silberoxid hinzu. Man ließ über Nacht bei RT stehen. Es erfolgte keine Umsetzung.

2. Veretherung mit Diazoethan in Anlehnung an Lit.¹⁶²⁾

3 mg 53 wurden in 2 ml $\text{HBF}_4/\text{Et}_2\text{O}$ gelöst und mit 2 ml etherischer Diazoethanlösung versetzt. Nach Stehen über hatten sich acht Verbindungen gebildet (DC, Kieselgel, LM 2). Eine Auftrennung erfolgte nicht.

3. Nach BOCHOW und SCHNEIDER¹⁵⁸⁾

3 mg 53 wurden mit 1 ml Thionylchlorid versetzt und 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Thionylchlorid wurde i. Vak. abgezogen, der Rest in 2 ml Ethanol gelöst und mit 2 mg Silberperchlorat versetzt. Es entstand ein komplexes Gemisch, das nicht getrennt wurde.

4. Ethanolyse von 53 in Anlehnung an Lit.¹⁶³⁾

3 mg 53 wurden 5 ml methanolischer Salzsäure zwei Stunden am

Rückfluß erhitzt. Danach war keine Umsetzung zu erkennen (DC,MS).

Synthese von 63 aus Coronaridin (50)

50 mg Coronaridin (50) wurden in einer Mischung von 15 ml Benzol und 15 ml Ethanol gelöst. Bei 10 °C tropfte man innerhalb einer Stunde eine Lösung von 50 mg Iod in 15 ml Benzol hinzu. Dann rührte man zwölf Stunden bei RT. Die Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumthiosulfatlösung gewaschen, die wäßrige Phase mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. 63 wurde von 50 durch SC (Kieselgel, LM 3) abgetrennt.

Ausbeute 25 mg; nicht umgesetztes Coronaridin wurde nahezu quantitativ zurückgewonnen.

Das Produkt war identisch (DC,UV,IR,MS) mit nativem 19-Ethoxycoronaridin.

4.2.11. HPLC-Trennung von Indolalkaloiden

a) Trennung von Coronaridin (50) und Voacangin (51):

Säule: RP 2; Laufmittel: Hexan/Methanol-99.5/0.5;

Durchfluß: 2 ml/min

Coronaridin (50): $t_R = 3.12$ min

Voacangin (51) : $t_R = 4.24$ min

b) Trennung von 19-Hydroxycoronaridin (53) und 19-Hydroxyvoacangin (62):

Säule: RP 2; Laufmittel: Hexan/Methanol-99.5/0.5;

Durchfluß 2 ml/min

19-Hydroxycoronaridin (53): $t_R = 6.20$ min

19-Hydroxyvoacangin (62) : $t_R = 8.62$ min

c) Trennung von Vincadiffin (29), Vobasin (26) und Dregamin (=19,20-Dihydrovobasin):

Säule: RP 18; Laufmittel Methanol/Wasser-97/3;

Durchfluß: 2 ml/min

Vincadiffin (29): $t_R = 1.94$ min

Vobasin (26) : $t_R = 3.44$ min

Dregamin (S.10) : $t_R = 4.21$ min

4.3. Tabernaemontana quadrangularis (aus Peru)

4.3.1. Isolierung der Rohbasen

300 g getrocknete und gemahlene Stengel wurden im Soxhlet mit 3 l Methanol erschöpfend extrahiert. Aus dem Methanolextrakt wurde in üblicher Weise (s.S.188) der basische Chloroformextrakt angefertigt.

Auf diese Weise erhielten wir 3 g Rohbasengemisch als festen Schaum.

4.3.2. Vortrennung der Rohbasen : SC - A

3 g Rohextrakt wurden in zwei Portionen à 1.5 g an 80 Sephadex LH-20 (Säulendurchmesser 3 cm) chromatographiert. Beim Erscheinen der braunen Zone am Säulenausgang begann man mit dem Auffangen der Fraktionen (35 Fraktionen à 11 ml). Einander entsprechende Fraktionen wurden vereinigt (DC-Kontrolle).

Fraktionen: A¹ 1 - 9 (750 mg) A³ 14 - 17 (860 mg)
A² 10 - 13 (890 mg) A⁴ 18 (40 mg)
A⁵ 19 - 35 (170 mg)

A¹ enthielt nur dunkle, sehr polare Bestandteile, die nicht weiter untersucht wurden.

4.3.3. Auftrennung von Fraktion A²: SC - B

890 mg A² wurden in zwei Portionen an 20 g Merckogel OR-PVA 2000 (Säulendurchmesser 1.5 cm) chromatographiert. Man fing 40 Fraktionen à 1.5 ml auf.

Fraktionen: B¹ 1 - 10 (50 mg) B³ 11 - 27 (720 mg)
B³ 28 - 40 (100 mg)

Näher untersucht wurden B¹ und B².

Auftrennung der Fraktion B¹: SC - C

50 mg B¹ wurden an 10 g bas. Aluminiumoxid (Säulendurchmesser 1 cm) mit 200 ml Chloroform und 50 ml Chloroform/Methanol-95/5 chromatographiert; 60 Fraktionen à 4 ml:

Fraktionen: C¹ 1 - 20 (4 mg) C³ 46 - 60 (5 mg)
C³ 21 - 45 (20 mg)

Alkaloide aus C¹ und C²

1. Ibogaminpseudoindoxyl (83)

Fraktion C¹ wurde zur Trockne eingeeengt. Aus Methanol kristallisierten ca. 2 mg intensiv gelbe Nadeln.

Schmp. 137 - 138 °C (Lit.¹⁷⁹) 141 °C); Rf(LM 1)=0.10;

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 400 (3.60), 255_s (3.82), 250 (3.60),
228 nm (4.28); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62^{\circ}$ (c=0.2)

IR (KBr): 1685 cm⁻¹ (C=O)²²⁵ ; Ce(IV): rot;

¹H-NMR (90 MHz): δ (ppm) 6.71 - 7.65 (4H,m), 4.62 (1H,s,NH),
0.97 (3H,t,J=7 Hz)

MS: Abb.75, S.129

MS-Hochauflösung: C₁₉H₂₄N₂O (M⁺) Ber. 296.1889 Gef. 296.1895

2. 20(R)-Hydroxyibogaminpseudoindoxyl (84)

Fraktion C² wurde durch präp. DC auf bas. Aluminiumoxid (LM 1) aufgetrennt. Aus Zone I (Rf=0.34) isolierten wir 1 mg eines gelben Öls,

Rf(LM 1)=0.05; Ce(IV): rot; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16^{\circ}$ (c=0.13)

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 402 (3.58), 256_s (3.82), 254 (3.59),
228 nm (4.30)

IR (KBr): 1685 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (90 MHz): δ (ppm) 6.70 - 7.60 (4H,m), 4.72 (1H,s,NH),
3.95 (1H,qd,J₁=7 Hz,J₂=2 Hz), 1.35
(3H,d,J=7 Hz)

MS: Abb.76, S.131

MS-Hochauflösung: C₁₉H₂₄N₂O₂ (M⁺) Ber. 312.1838 Gef. 312.1842

Oxidationsversuch von 20(R)-Hydroxyibogamin (82)

5 mg 20(R)-Hydroxyibogamin (82) wurden in 5 ml Chloroform gelöst und durch die Lösung zwei Tage lang ein schwacher Sauerstoffstrom geleitet. Anschließend ließ man die Lösung vier Wochen bei RT an der Luft stehen. Nach dieser Zeit waren im DC (Kieselgel, LM 1) neben Ausgangsverbindung zahlreiche neue Substanzen zu erkennen, jedoch keine Hydroxyindolenine (diese zeigen, wie wir feststellten, mit Ce(IV)-Reagens im UV-Licht bei 254 nm eine blauweiße Fluoreszenz) und keine Pseudoindoxyle (keine gelbe Fluoreszenz im UV).

Auftrennung der Fraktion B²: SC - D

720 mg B² wurden an 60 g Kieselgel 40 (Säulendurchmesser 3 cm) mit 200 ml Chloroform; 600 ml LM 2; 600 ml Chloroform/Methanol-95/5 und 600 ml LM1 chromatographiert. Man fing 100 Fraktionen à 20 ml auf.

Fraktionen:	D ¹	5 - 20 (290 mg)	D ³	31 - 45 (50 mg)
	D ²	21 - 30 (270 mg)	D ⁴	46 - 80 (56 mg)
	D ⁵	81 - 100 (49 mg)		

Fraktion D¹ bestand ausschließlich aus α -Amyrin. Die Identität wurde durch Vergleich mit authentischem Material sichergestellt (Fa. EGA).

Auftrennung der Fraktion D²: SC - E

270 mg D² wurden an 20 g Kieselgel 40 (Säulendurchmesser 1.8 cm) mit 100 ml LM 3 und 80 ml LM 1 chromatographiert. Es wurden 60 Fraktionen à 3 ml aufgefangen und entsprechend der DC-Kontrolle vereinigt.

Fraktionen:	E ¹	1 - 30 (160 mg)	E ²	31 - 50 (88 mg)
		E ³	51 - 60 (3 mg)	

Auftrennung der Fraktion E¹

160 mg E¹ wurden durch präp. DC auf 15 Platten (Kieselgel, LM 3) aufgetrennt. Die Platten wurden in fünf Zonen unterteilt und diese mit Methanol extrahiert.

Zonen:	I	Rf=0.10 - 0.30 (12 mg)	III	Rf=0.51 - 0.60 (24 mg)
	II	Rf=0.31 - 0.50 (40 mg)	IV	Rf=0.61 - 0.75 (16 mg)
	V	Rf=0.76 - 0.90 (13 mg)		

Die Zonen untersuchte man massenspektrometrisch. I, III, IV und V bestanden aus komplexen Gemischen, die nicht getrennt wurden.

40 mg E¹-II trennte man durch präp. DC (Kieselgel, LM 3, Dreifachentwicklung) auf:

Zonen:	E ¹ -II/I (Rf=0.48)	(1 mg)	E ¹ -II/II (Rf=0.54)	(10 mg)
--------	--------------------------------	--------	---------------------------------	---------

Alkaloide aus Fraktion E¹

1. Hydroxyindoleninvoacangin (74)

E¹-II/II fiel als farbloses Öl an.

Rf(LM 1)=0.65; Ce(IV): bei 254 nm im UV blauweiße Fluoreszenz;

$$[\alpha]_D^{20} = -18^{\circ} \quad (c=0.6)$$

UV: $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ 314_s (3.48), 293 (3.92), 285 (3.95),
271 (3.79), 225 nm (4.45)

IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (180 MHz): δ (ppm) 6.70 - 7.35 (3H,m), 3.82 (6H,s,OCH₃)
0.96 (3H,t,J=7 Hz)

MS: Abb.64, S.115

CD: (c=0.018 mg/ml) $\lambda(\Delta\epsilon)$ 293 (-11.63), 260 nm (30.38)

MS-Hochauflösung: C₂₂H₂₈N₂O₄ (M⁺) Ber. 384.2049 Gef. 384.2055

Synthese von Hydroxyindoleninvoacangin (74)

3 mg Voacangin (51) wurden in Chloroform mit Luftsauerstoff oxidiert (eine Woche bei RT stehen lassen). Nach Reinigung mittels präp. DC erhielt man 1 mg 74, das in DC,UV,MS und ¹H-NMR mit dem nativen Material identisch war.

2. Hydroxyindolenincoronaridin (73)

Fraktion E¹-II/II fiel als farbloses, im DC einheitliches Öl an.

Rf(LM 1)=0.69; Ce(IV):blauweiße Fluoreszenz im UV bei 254 nm;

$$[\alpha]_D^{20} = -8^{\circ} \quad (c=0.2)$$

UV: $\lambda_{\max}(\log \epsilon)$ 292_s (3.61), 259 (3.73), 225 nm (4.28)

IR (KBr): 1725 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (180 MHz): δ (ppm) 7.12 - 7.45 (4H,m), 3.71 (3H,s)
0.92 (3H,t,J=7 Hz)

MS: Abb.62, S.112

CD: (c=0.013 mg/ml) $\lambda(\Delta\epsilon)$ 293 (-7.84), 257 nm (22.28)

MS-Hochauflösung: C₂₁H₂₆N₂O₃ (M⁺) Ber. 354.1943 Gef. 354.1937

Reduktion von 73 mit Natriumborhydrid

2 mg Hydroxyindolenincoronaridin (73) wurden in 2 ml Methanol gelöst und mit 20 mg Natriumborhydrid bei RT versetzt. Man rührte die Mischung über Nacht, säuerte mit 3N HCl an und stellte die Lösung mit konz. NH₃ alkalisch. Nach Extraktion mit Chloroform und Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat engte man die Lösung i. Vak. ein. Der ölige Rückstand war in allen geprüften Eigenschaften identisch mit nativem Coronaridin (51) (DC,GC,UV,MS,[α]_D²⁰).

Oxidation von Coronaridin (50)

5 mg Coronaridin (50) wurden in 4 ml Chloroform gelöst und eine Woche bei RT stehen gelassen. Danach enthielt die Lösung fast ausschließlich Hydroxyindolenin coronaridin (73). DC, MS und $[\alpha]_D^{20}$ waren mit dem von natürlichem Material identisch.

Auftrennung von Fraktion E²

88 mg wurden mittels präp. DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol-95/5, Zweifachentwicklung, fünf Platten) getrennt und vier Zonen extrahiert.

Zonen: I Rf=0.10 - 0.29 (5 mg) III Rf=0.50 - 0.79 (24 mg)
II Rf=0.30 - 0.49 (19 mg) IV Rf=0.80 - 0.90 (36 mg)

Alkaloide aus Fraktion E²

Coronaridin (50) und Voacangin (51)

GC-Analyse zeigte, daß E²-I aus ca. 70% Coronaridin (50) und 30% Voacangin (51) besteht (vgl. S.204). Die Basen wurden durch präp. GC getrennt und mit Material aus Tabernaemontana glandulosa verglichen.

Coronaridinlactam (79)

Fraktion E²-II (19 mg) wurde mittels präp. DC aufgetrennt (Kieselgel, LM 3, Fünffachentwicklung). Es wurden zwei Zonen extrahiert:

Zonen: E²-II/I Rf=0.36 (1.5 mg) E²-II/II Rf=0.46 (8 mg)

E²-II/II wurde als farbloses Öl erhalten, dessen spektroskopische Daten mit denen von Coronaridinlactam (79) identisch waren.

Rf(LM 1)=0.55; Ce(IV):blaugrau;

$[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$ (c=0.8) (Lit.¹⁷⁶) $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 293 (3.84), 285 (3.90), 225 nm (4.50)

IR (KBr): 3450 (NH), 1725 (C=O), 1660 cm⁻¹ (C=O)

MS: Abb. 79, S.121

MS-Hochauflösung: C₂₁H₂₄N₂O₃ (M⁺) Ber. 352.1787 Gef. 352.1794

Reduktion von Coronaridinlactam (79) zu Coronaridinol (54)

2 mg 79 wurden in 1 ml absol. Ether mit 10 mg LAH bei RT reduziert. Reaktionsdauer 30 Minuten. Aufarbeitung wie üblich,

s.S.193. Man erhielt 1.5 mg eines farblosen Öls.
Rf(LM 1)=0.24; Ce(IV): blaugrau; $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ (c=0.6);
UV: s. Coronaridin S.204

IR (CHCl₃): 3600 (OH), 3450 cm⁻¹ (NH)

MS: m/e (%) 311 (21), 310 (100, M⁺), 309 (14), 295 (20), 293 (8), 281 (7), 279 (8), 225 (7), 186 (11), 180 (9), 168 (10), 167 (8), 162 (8), 155 (7), 144 (7), 136 (28), 135 (16), 130 (8), 124 (16), 122 (14)

MS-Hochauflösung: C₂₀H₂₆N₂O (M⁺) Ber. 310.2045 Gef. 310.2051

Reduktion von Coronaridin (50) zu Coronaridinol (54)

5 mg Coronaridin (50) wurden in 3 ml absol. THF mit 10 mg LAH, wie auf S.193 beschrieben, reduziert. Man erhielt 3 mg eines farblosen Öls. UV, MS, $[\alpha]_D^{20}$ und DC wie oben.

Voacanginlactam (78)

E²-II/I fiel als farbloses Öl an.

Rf(LM 1)=0.50; Ce(IV): blaugrau; $[\alpha]_D^{20} = -52^\circ$ (c=0.5)

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 298 (3.92), 286 (3.96), 225 nm (4.45)

IR (CHCl₃): 3450 (NH), 1725 (C=O), 1660 cm⁻¹ (C=O)

MS: Abb.68, S.120

MS-Hochauflösung: C₂₂H₂₆N₂O₄ (M⁺) Ber. 382.1893 Gef. 382.1897

Heyneanin (80a)

Fraktion E²-III wurde mittels präp. DC aufgetrennt (Kieselgel, LM 2). Man eluierte zwei Zonen:

Zone II (Rf=0.78) (10 mg)

Schmp. 158 - 161 °C (aus Methanol) (Lit.¹¹) 160 -162 °C)

$[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (c=0.5) ; Ce(IV): blaugrau;

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 292 (3.85), 286 (3.91), 225 nm (4.50)

IR (KBr): 3250 (NH,OH), 1725 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (90 MHz): Abb.71, S.125

MS: Abb.70, S.123

MS-Hochauflösung: C₂₁H₂₆N₂O₃ (M⁺) Ber. 354.1943 Gef. 354.1939

Acetylierung von Heyneanin (80a)

1 mg Heyneanin (80a) wurden unter Standardbedingungen acetyliert und das Produkt über OR-PVA 500 gereinigt.

Rf(LM 3)=0.54

UV: $\lambda_{\max}$ 293, 287, 225 nm

MS: m/e (%) 397 (11), 396 (40, M^+), 339 (7), 338 (26), 337 (100),
336 (91), 335 (8), 297 (7), 249 (7), 214 (12), 194
(7), 182 (9), 180 (7), 170 (7), 168 (17), 167 (7),
157 (7), 156 (13), 154 (11), 144 (12), 143 (12),
140 (26), 138 (8), 130 (9), 122 (19)

MS-Hochauflösung: $C_{23}H_{28}N_2O_4$ (M^+) Ber. 396.2049 Gef. 396.2055

epi-Heyneanin (80b)

Zone I von Fraktion E²-III lieferte 2 mg eines farblosen Öls.

Rf(LM 2)=0.71; $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ (c=0.5) (Lit.⁶²) $[\alpha]_D^{20} = -43^\circ$

UV, MS: s. Heyneanin S.214

¹H-NMR (90 MHz) Abb.72, S.125

MS-Hochauflösung: $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (M^+) Ber. 354.1943 Gef. 354.1949

Auftrennung der Fraktion D³

50 mg D³ wurden durch präp. DC (Kieselgel, LM 2) aufgetrennt.
Man extrahierte acht Zonen. Aus Zone VI (Rf=0.80) fielen 10 mg
Voacangin (51), aus Zone VII (Rf=0.60) ein Gemisch (6 mg) von
Heyneanin (80a) und epi-Heyneanin (80b) an. Die anderen Zonen
enthielten noch komplexe Gemische, die nicht getrennt wurden.

Auftrennung der Fraktion D⁴: SC - F

56 mg D⁴ wurden an 10 g Kieselgel 40 (Säulendurchmesser 1 cm)
mit 100 ml Chloroform/Methanol-95/5 chromatographiert. Man fing
20 Fraktionen à 4 ml auf.

Fraktionen: F¹ 1 - 5 (3 mg) F² 6 - 10 (12 mg)

F³ 11 - 20 (10 mg)

Ein Alkaloid aus Fraktion F²: Coronaridinpseudoindoxyl (77)

F² wurde mittels präp. DC (Kieselgel, LM 1) aufgetrennt. Aus
Zone III (Rf=0.45) isolierten wir 3 mg eines gelben Öls.

Rf(LM 3)=0.05; Ce(IV): rot; $[\alpha]_D^{20} = -163^\circ$ (c=0.1)

UV: $\lambda_{\max}$ 402, 254_s, 250, 225

IR (KBr): 1725 (C=O), 1690 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (90 MHz): δ (ppm) 6.70 - 7.70 (4H, m), 3.30 (3H, s),
0.94 (3H, t, J=7 Hz), 4.53 (1H, s, gegen

MS: Abb.66, S.117

D₂O austauschbar.

MS-Hochauflösung: $C_{21}H_{26}N_2O_3$ (M^+) Ber. 354,1943 Gef. 354,1948

Synthese von Coronaridinpseudoindoxyl (77) in Anlehnung an¹⁷⁴⁾

5 mg Hydroxyindolenincoronaridin (73) wurden mit 10 mg Natriummethylat in 2 ml Methanol zwei Stunden am Rückfluß gekocht. Man engte i. Vak. ein und trennte die gelbe fluoreszierende Komponente durch präp. DC ab. Die Verbindung war in allen Eigenschaften (DC, UV, MS, 1H -NMR) identisch mit nativem 77.

4.3.4. Auftrennung der Fraktion A³: SC - G

860 mg A³ wurden an 60 g Kieselgel 40 (Säulendurchmesser 2,5 cm) mit 200 ml Chloroform, 400 ml Chloroform/Methanol-95/5 und 400 ml LM 1 chromatographiert. Mit der Fraktionierung begann man kurz bevor die erste gelbe Bande am Säulenausgang erschien. Man fing 100 Fraktionen á 14 ml auf und vereinigte entsprechend der DC-Kontrolle die Fraktionen.

Fraktionen:	G ¹	1 - 8 (80 mg)	G ⁴	37 - 42 (31 mg)
	G ²	9 - 14 (390 mg)	G ⁵	43 - 62 (88 mg)
	G ³	15 - 36 (93 mg)	G ⁶	63 - 83 (85 mg)
		G ⁷	84 - 100 (71 mg)	

Alkaloide aus Fraktion A³

Coronaridin (50)

Fraktion G¹ bestand ausschließlich aus Coronaridin (50).
(spektroskop. Daten s.S.204)

Fraktion G² und G³

G² und G³ wurden gaschromatographisch untersucht (Bedingungen s.S.204). Neben 80% Coronaridin (50) konnte ca. 20% Voacangin (51) nachgewiesen werden.

Fraktion G⁴

G⁴ enthielt Alkaloide der Fraktionen G², G³, G⁵ und G⁶.

Ibogamin (47)

Fraktion G⁵ wurde an 20 g OR-PVA 2000 chromatographiert. Es wurden 40 Fraktionen á 2,5 ml aufgefangen und entsprechend der DC-Kontrolle vereinigt.

Fraktionen: H^1 1 - 10 (27 mg) H^3 17 - 22 (36 mg)
 H^2 11 - 16 (17 mg) H^4 23 - 40 (5 mg)

Aus Fraktion H^3 kristallisierten nach Einengen i. Vak. und Wiederaufnahme des Rückstandes mit Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 161 - 162 °C. Die Verbindung war in allen geprüften Eigenschaften (DC, MS, 1H -NMR, $[\alpha]_D^{20}$) identisch mit Ibogamin (47) (vgl. S.203).

Ibogain (48)

Aus der methanolischen Lösung von H^3 konnte mittels präp. DC (Kieselgel, LM 2) eine weitere Base in Form eines farblosen Öls gewonnen werden. Die Verbindung war identisch mit Ibogain (48), (spektroskop. Daten s.S.203).

20(R)-Hydroxyibogamin (82)

Fraktion G^6 wurde über 20 g OR-PVA 2000 (Säulendurchmesser 1.5 cm) chromatographiert. Man fing 20 Fraktionen à 6 ml auf.

Fraktionen: J^1 1 - 8 (14 mg) J^2 9 - 14 (56 mg)
 J^3 15 - 20 (7 mg)

Fraktion J^2 wurde i. Vak. eingengt und in wenig Methanol aufgenommen. Es kristallisierten 40 mg farblose Nadeln vom Schmp. 172 - 174 °C (Lit.⁶²) 168 - 171 °C; Ce(IV): blaugrau;

$[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (c=1) (Lit.⁶²) $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 291 (3.81), 283 (3.89), 276_s (3.73),
227 nm (4.49)

IR (KBr): 3400 (NH), 3200 cm^{-1} (OH, breit)

1H -NMR (90 MHz): Abb.74, S.128

MS: Abb.73, S.127

CD: (c=0.092 mg/ml) λ ($\Delta\epsilon$) 275 (-0.58), 228 nm (3.31)

MS-Hochauflösung: $C_{19}H_{24}N_2O$ (M^+) Ber. 296.1889 Gef. 296.1895

Acetylierung von 20(R)-Hydroxyibogamin (82)

2 mg 20(R)-Hydroxyibogamin (82) wurden unter Standardbedingungen acetyliert und das Produkt über OR-PVA 500 gereinigt.

Rf(LM 1)=0.85; UV: $\lambda_{\max}$ 292, 283, 276_s, 226 nm;

MS-Hochauflösung: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ (M^+) Ber. 338.1994 Gef. 338.2001

MS: m/e (%) 339 (10), 338 (38, M⁺), 280 (23), 279 (100), 278 (82) 277 (7), 170 (7), 168 (7), 144 (7), 143 (7), 139 (15), 135 (8), 134 (9), 122 (18)

4.3.5. Fraktion A⁴

Aus Fraktion A⁴ kristallisierten 30 mg farblose Nadeln vom Schmp. 160 - 161 °C. Die Base war identisch mit Ibogamin (47) (DC, UV, MS, [α]_D²⁰; vgl. S.203)

4.4. Tabernaemontana olivaceae (aus Peru)

4.4.1. Isolierung der Rohbasen

450 g getrocknete und gemahlene Stengel wurden im Soxhlet mit heißem Methanol (3 l) erschöpfend extrahiert. Aus dem Methanol-extrakt fertigte man in üblicher Weise (s.S.188) den basischen Chloroformextrakt an. Wir erhielten 2.2 g Rohbasengemisch als festen Schaum.

4.4.2. Vortrennung der Rohbasen

2.2 g Rohextrakt wurden an 80 g Sephadex LH-20 (Säulendurchmesser 3 cm). Es wurden 45 Fraktionen à 12 ml aufgefangen und entsprechend der DC-Kontrolle vereinigt.

Fraktionen: A¹ 1 - 8 (1400 mg) A³ 12 - 13 (150 mg)
A² 9 - 11 (450 mg) A⁴ 14 - 45 (50 mg)

A¹ enthielt hauptsächlich polymere Bestandteile. A⁴ war ein Gemisch der Alkaloide aus A² und A³.

4.4.3. Auftrennung von Fraktion A²: SC - B

450 mg A² wurden an 60 g Kieselgel 40 mit 200 ml Chloroform, 600 ml LM 2, 400 ml Chloroform/Methanol-95/5, 600 ml LM 1, 300 ml Chloroform/Methanol-80/20 und Methanol chromatographiert. Es wurden 150 Fraktionen à 14 ml aufgefangen und entsprechend der DC-Kontrolle vereinigt.

Fraktionen: B¹ 1 - 13 (36 mg) B⁵ 50 - 56 (33 mg)
B² 14 - 24 (55 mg) B⁶ 57 - 62 (23 mg)
B³ 25 - 32 (57 mg) B⁷ 63 - 101 (64 mg)
B⁴ 33 - 49 (58 mg) B⁸ 102 - 124 (84 mg)
B⁹ 125 - 150 (42 mg)

Alkaloide aus den Fraktionen B¹ - B⁸

Fraktion B¹

B¹ wurde mittels präp. DC (Kieselgel, Benzol/Essigester-8/2, Zweifachentwicklung) aufgetrennt. Es wurden drei Zonen mit Methanol extrahiert:

Zone II: Rf=0.40, 3 mg, farbloses Öl, DC, UV, IR, MS und $[\alpha]_D^{20}$ identisch mit den Daten für Hydroxyindoleninvoacangin (74) ; vgl. S.212

Zone III: Rf=0.52, 4 mg, farbloses Öl, DC, UV, IR, MS und $[\alpha]_D^{20}$ identisch mit den Daten für Hydroxyindolenincoronaridin (73); vgl. S.212

Zone IV : Rf=0.61, farbloses Öl, DC, UV, IR, MS, ¹H-NMR und $[\alpha]_D^{20}$ identisch mit den Daten für Voacangin (51); vgl. S.204

Fraktion B²

B² erwies sich als komplexes Gemisch aus Verbindungen aus B¹ und den nachfolgenden Fraktionen. Eine Auftrennung erfolgte nicht.

Fraktion B³: SC - C

57 mg B³ wurden an 5 g basischem Aluminiumoxid (Säulendurchmesser 1 cm) mit 100 ml LM 3, 100 ml Chloroform, 100 ml Chloroform/Methanol-99/1 und 100 ml Chloroform/Methanol-95/5 chromatographiert. 165 Fraktionen à 2.5 ml wurden aufgefangen.

Fraktionen: C¹ 1 - 3 (5 mg) C³ 11 - 86 (6 mg)

C² 4 - 10 (2 mg) C⁴ 87 -120 (12 mg)

C⁵ 121 - 165 (5 mg)

20(S)-Hydroxyvoacangin (85) (=Voacristin)

Aus C¹ kristallisierten 4 mg farblose Nadeln.

Schmp. 162 - 164 °C (Lit.²²⁶) 163 - 165 °C); Ce(IV):blaugrau;

$[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (c=0.5) (Lit.²²⁷) $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$; Rf(LM 3)=0.18

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 301 (3.92), 286 (3.97), 225 nm (4.48)

¹H-NMR (180 MHz): δ (ppm) 6.84 (1H, dd, J₁=8 Hz, J₂=2.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.17 (1H, d, J=8 Hz)

MS: Abb.79, S.135

MS-Hochauflösung: C₂₂H₂₈N₂O₄ (M⁺) Ber. 384.2049 Gef. 384.2056

CD: (c=0.09 mg/ml) λ ($\Delta\epsilon$) 281 (-4.7), 254 (2.8), 228 nm (-1.02)

Acetylierung von 20(S)-Hydroxyvoacangin (85)

1 mg 20(S)-Hydroxyvoacangin (85) wurden unter Standardbedingungen acetyliert und das Produkt über OR-PVA 500 gereinigt.
Rf(LM 3)=0.48

UV: s. 20(S)-Hydroxyvoacangin S.219

MS: m/e (%) 427 (11), 426 (40, M^+), 425 (8), 368 (24), 367 (100),
366 (93), 365 (8), 337 (18), 336 (12), 244 (11),
184 (8), 183 (10), 122 (11)

MS-Hochauflösung: $C_{24}H_{30}N_2O_5$ (M^+) Ber. 426.2155 Gef. 426.2163

Akuammidin (88b)

Aus Fraktion C² kristallisierten 2 mg farblose Nadeln .

Schmp. 240 - 242 °C (Lit.¹⁴⁰) 240 - 242 °C); Rf(LM 1)=0.27;

$[\alpha]_D^{20} = 19^\circ$ (c=0.5) (Lit.^{184a}) $[\alpha]_D^{20} = 20^\circ$

UV: λ_{max} (log ϵ) 292 (3.75), 281 (3.81), 275_s (3.80),
226 nm (4.49)

IR (KBr): 3450 (NH), 3200 (OH, breit), 1720 cm^{-1} (C=O)

¹H-NMR (270 MHz) δ (ppm) 2.93 (3H, s, OCH₃)

MS: Abb.80, S.138

MS-Hochauflösung: $C_{21}H_{24}N_2O_4$ (M^+) Ber. 352.1787 Gef. 352.1788

Acetylierung von Akuammidin (88b)

1 mg Akuammidin (88b) wurde unter Standardbedingungen acetyliert und das Produkt über OR-PVA 500 gereinigt.

Rf(LM 1)=0.65; UV: s. Akuammidin

MS: m/e (%) 395 (20), 394 (82, M^+), 393 (36), 336 (25), 335
(100), 333 (9), 321 (16), 250 (8), 249 (30),
236 (8), 182 (9), 169 (28), 168 (22)

Cycloisomerisierung von Akuammidin (88b)

2 mg Akuammidin (88b) wurden in 3 ml konz. Salzsäure zwei Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend stellte man die Lösung mit konz. NH₃ alkalisch, extrahierte mit Chloroform und trocknete die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Einengung i. Vak. blieb ein im DC einheitliches farbloses Öl zurück.

Rf(LM 1)=0.47; UV: s. Akuammidin (88b); MS: Abb.82, S.141;

¹H-NMR (180 MHz) δ (ppm) 0.95 (3H, t, J=7 Hz)

Die Verbindung war nicht mehr acetylierbar.

Fraktion C³ und C⁴

Aus C³ und C⁴ konnten durch präp. DC (Kieselgel, LM 1) 8 mg Akuammidin gewonnen werden.

Fraktion B⁴ - B⁶

Diese Fraktionen waren komplizierte Gemische von Basen der Fraktionen B¹ - B³ und B⁷ bzw. B⁸. Eine Auftrennung erfolgte nicht.

Fraktion B⁷: SC - E

64 mg B⁷ wurden an 9 g basischem Aluminiumoxid (Säulendurchmesser 1 cm) mit 50 ml LM 3, 50 ml Chloroform, 50 ml LM 2 und 50 ml Chloroform/Methanol-95/5 chromatographiert. Es wurden 60 Fraktionen à 3.5 ml aufgefangen und entsprechend der DC-Kontrolle vereinigt.

Fraktionen:	E ¹	1 - 3 (3 mg)	E ⁴	8 - 35 (5 mg)
	E ²	4 - 5 (6 mg)	E ⁵	36 - 41 (4 mg)
	E ³	6 - 7 (4 mg)	E ⁶	42 - 60 (8 mg)

Die Fraktionen E³ - E⁶ enthielten komplexe Gemische und wurden nicht näher untersucht.

Ibogamin (47) und Ibogain (48)

Aus E¹ wurden durch präp. DC (Kieselgel, LM 2) Ibogamin (47) und Ibogain (48) isoliert. Spektroskopische Daten s.S.203.

Coronaridinpseudoindoxyl (77)

Fraktion E² wurde mittels präp. DC (bas. Aluminiumoxid, LM 3) aufgetrennt. Aus Zone II (Rf=0.38) wurden 2 mg eines gelben Öls isoliert, dessen spektroskopische Daten mit denen von 77 aus I. quadrangularis übereinstimmten (vgl. S.215).

Voalutein (76)

Aus E²-I (Rf=0.32) wurden 2 mg eines gelben Öls isoliert.

Rf(LM 3)=0.05; Ce(IV): rot; $[\alpha]_D^{20} = -120^\circ$ (c=1)

UV: $\lambda_{\max}$ 410, 255, 228 nm

IR (CHCl₃): 3350 (NH), 1725 (C=O), 1690 cm⁻¹ (C=O)

MS: Abb.78, S.134

MS-Hochauflösung: C₂₂H₂₈N₂O₄ (M⁺) Ber. 384.2049 Gef. 384.2051

Fraktion B⁸: SC - F

84 mg B⁸ wurden an 10 g basischem Aluminiumoxid (Säulendurchmesser 1 cm) mit 100 ml Chloroform, 75 ml Chloroform/Methanol-99/1, 25 ml LM 2 und 100 ml Chloroform/Methanol-95/5 chromatographiert. Es wurden 100 Fraktionen à 3 ml aufgefangen und entsprechende Fraktionen vereinigt.

Fraktionen: F¹ 35 - 38 (3 mg) F³ 63 - 75 (4 mg)
 F² 39 - 62 (2 mg) F⁴ 76 - 91 (38 mg)
 F⁵ 92 - 100 (3 mg)

Condylocarpin-N_b-oxid (94)

Fraktion F⁴ wurde i. Vak. eingeengt und in wenig Methanol aufgenommen. Daraus kristallisierten Nadeln (ca. 60 mg) vom Schmp. 203 - 204 °C (Zers.) Ce(IV): blau nach braun verblasend
 Rf(LM 1)=0.15 send

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 328 (4.03), 294 (4.00), 225 nm (4.16)

¹H-NMR (270 MHz): Abb. 88, S. 147 ; $[\alpha]_D^{20} = 694^\circ$ (c=1.5)

MS: Abb. 84, S. 143

CD: (c=0.018 mg/ml) λ ($\Delta\epsilon$) 323 (25.03), 280 (-2.84),
 230 nm (-9.67)

MS-Hochauflösung: C₂₀H₂₂N₂O₃ (M⁺) Ber. 338.1630 Gef. 338.1632

Reduktion von 94 zu Condylocarpin (91)

3 mg Condylocarpin-N_b-oxid (94) wurden in 1 ml wässriger 10%-iger Eisen(II)sulfat 20 Minuten am Rückfluß gekocht. Neben Ausgangsprodukt konnte durch präp. DC. (Kieselgel, LM 1) eine weniger polare Komponente abgetrennt werden.

Rf(LM 1)=0.34; Ce(IV): blau nach braun verbläsend

$[\alpha]_D^{20} = 870^\circ$ (c=0.5)

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 328 (4.08), 295 (3.99), 227 nm (4.02)

¹H-NMR (270 MHz): δ (ppm) 5.30 (1H, q, J=7 Hz, H-19), 4.10 (1H, s, H-3), 3.91 (1H, m, H-15), 1.62 (3H, d, J=7 Hz, H-18)

MS: Abb. 83, S. 143

MS-Hochauflösung: C₂₀H₂₄N₂O₂ (M⁺) Ber. 324.1838 Gef. 324.1840

Reduktion von 94 mit Zink und Schwefelsäure

4 mg Condylocarpin (91) wurden mit Zinkpulver und methanoli-

scher Schwefelsäure (ca.40%ig) drei Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Produkte wurden mittels präp. DC getrennt (Kieselgel, LM 3).

Zone I: Rf=0.20; 1 mg; = Tetrahydrocondylocarpin (92)

Ce(IV): orangerot; UV: $\lambda_{\max}$ 298, 245 nm

MS: Abb.86, S.145

MS-Hochauflösung: $C_{20}H_{26}N_2O_2$ (M^+) Ber. 326.1994

Gef. 326.1998

Zone II: Rf=0.28; 0.5 mg; = 2,16-Dihydrocondylocarpin (93)

Ce(IV): orangerot; UV: $\lambda_{\max}$ 298, 245 nm

MS: m/e (%) 325 (7), 324 (40, M^+), 293 (7), 195 (14),
194 (100), 154 (8), 144 (17), 143 (7),
130 (11), 124 (7)

MS-Hochauflösung: $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (M^+) Ber. 324.1838

Gef. 324.1845

Durch Hydrierung mit Wasserstoff/ Platindioxid war 93
in 92 überführbar.

Zone III: Rf=0.52; 1 mg; = Deformylstemmadenin (98)

$[\alpha]_D^{20} = 62^\circ$ (c=0.1) (Lit. 193b) $[\alpha]_D^{20} = 112^\circ$

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 293 (4.38), 286 (4.29), 225 nm (4.52)

IR (CHCl₃): 1725 cm⁻¹ (C=O) ; Ce(IV):blaugrau

MS: Abb.89, S.151

MS-Hochauflösung: $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (M^+) Ber. 324.1838

Gef. 324.1839

Reduktion von 94 zu Tubotaiwin (90)

2 mg Condylcarpin-N_b-oxid (94) wurden in 2 ml Ethanol gelöst und mit 1 mg Platindioxid versetzt. Man hydrierte bei RT und Normaldruck über Nacht. Dabei entstand lediglich ein Produkt.

Rf(LM 1)=0.32; Ce(IV): blau nach braun verbläbend;

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 328 (4.10), 294 (3.97), 225 nm (4.01)

MS: Abb.85, S.143

MS-Hochauflösung: $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (M^+) Ber. 324.1838 Gef. 324.1840

N-Oxidierung von Condylcarpin (91)

2 mg Condylcarpin (91) wurden in 2 ml Ethanol und 0.5 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung über Nacht gerührt. Dabei entstand in ca. 80%iger Ausbeute das N_b-Oxid 94. Die Identität

wurde durch UV, MS, $^1\text{H-NMR}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ und Misch-DC gesichert.

4.4.4. Auftrennung von Fraktion A³: SC - G

150 mg A³ wurden an 20 g Kieselgel 40 mit 250 ml Chloroform, 250 ml LM 2, 250 ml Chloroform/Methanol-95/5 und 250 ml LM 1 chromatographiert. Man fing 200 Fraktionen á 5 ml auf und vereinigte entsprechende Fraktionen (DC-Kontrolle).

Fraktionen:	G ¹	76 - 83 (7 mg)	G ⁵	171 - 175 (12 mg)
	G ²	84 - 94 (50 mg)	G ⁶	176 - 182 (25 mg)
	G ³	95 - 100 (6 mg)	G ⁷	183 - 189 (8 mg)
	G ⁴	101 - 170 (20 mg)	G ⁸	190 - 200 (11 mg)

Alkaloide aus den Fraktionen G¹ - G⁸

Fraktion G¹

G¹ war, wie der Vergleich mit authentischem Material (aus I.glandulosa) zeigte, identisch mit Coronaridin (50)

Fraktion G²

Durch GC-Analyse (vgl.S.204) wurde gezeigt, daß G² zu 40% aus Coronaridin (50) und 60% Voacangin (51) besteht.

Fraktion G³

Aus G³ wurde durch präp. DC (Kieselgel, LM 2) 4 mg Heyneanin (80a) isoliert (vgl.S.214).

Fraktion G⁴

G⁴ enthielt neben wenig Coronaridin (50), Voacangin (51) und Heyneanin (80a) in erster Linie 20(S)-Hydroxyvoacangin (85), (vgl.S.220) die Abtrennung erfolgte durch präp. DC (Kieselgel, LM 2).

Fraktion G⁵

G⁵ war ein sehr komplexes Gemisch, das nicht aufgetrennt wurde.

Fraktion G⁶

G⁶ enthielt Ibogamin (47)(15 mg) und Ibogain (48) (2 mg), die durch präp. DC getrennt wurden (Kieselgel, LM 2) (vgl.S.203).

Fraktion G⁷ und G⁸ enthielten keine Alkaloide.

4.5. Tabernaemontana flavicans (aus Peru)

4.5.1. Isolierung der Rohbasen

465 g getrocknete und gemahlene Stengel wurden im Soxhlet mit 3 l heißem Methanol erschöpfend extrahiert. Aus dem Methanol-extrakt fertigte man in üblicher Weise (s.S.188) den basischen Chloroformextrakt an. Wir erhielten 700 mg Rohbasengemisch als festen Schaum.

4.5.2. Vortrennung der Rohbasen über OR-PVA 500 : SC - A

700 mg Rohbasengemisch wurden an 60 g OR-PVA 500 (Säulendurchmesser 1.5 cm) chromatographiert. Es wurde beim Erscheinen der ersten braunen Bande am Säulenausgang mit der Fraktionierung (35 Fraktionen á 8 ml) begonnen.

Fraktionen: A¹ 1 - 9 (550 mg) A² 10 - 12 (50 mg)
A³ 13 - 35 (30 mg)

Aus A¹ war kein Alkaloid isolierbar. A³ erwies sich als komplexes Gemisch von mehr als zehn Substanzen, eine Auftrennung erfolge daher nicht.

4.5.3. Auftrennung von Fraktion A²

50 mg A² wurden an 10 g basischem Aluminiumoxid mit 60 ml LM 3 und 20 ml Essigester chromatographiert. Man fing 35 Fraktionen á 2.5 ml auf und vereinigte diese entsprechend der DC-Kontrolle.

Fraktionen: B¹ 1 - 2 (1 mg) B³ 6 - 28 (3 mg)
B² 3 - 5 (21 mg) B⁴ 29 - 35 (9 mg)

Die Fraktionen B¹, B³ und B⁴ enthielten im Verhältnis zu ihrer Menge zu komplizierte Gemische, so daß auf eine weitere Auftrennung verzichtet wurde.

Alkaloide aus Fraktion B²

Fraktion B² enthielt zwei Basen, die mittels präp. DC (Kieselgel, LM 1) getrennt wurden:

Ibophyllidin (106)

Aus Zone II (Rf=0.54) erhielten wir 12 mg eines farblosen Öls, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Ce(IV): blau nach braun verblassend;

$[\alpha]_D^{20} = 128^\circ$ (c=0.8) (Lit.¹⁹⁹) $[\alpha]_D^{20} = 134^\circ$

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 333 (3.72), 302 (3.92), 226 nm (4.01)

IR (CHCl₃): 3380 (NH), 1675 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (180 MHz): Abb.94, S.158

MS: Abb.92, S.153

CD: positiver COTTON-Effekt bei 300 und 328 nm (nicht quantitativ bestimmt)

MS-Hochauflösung: C₂₀H₂₄N₂O₂ (M⁺) Ber. 324.1838 Gef. 324.1840

C₇H₁₂N Ber. 110.0970 Gef. 110.0967

Ibophyllidin-N_b-oxid (107)

Aus Zone I (Rf=0.31) isolierten wir 2 mg eines farblosen Öls.

Ce(IV): blau nach braun verblassend; $[\alpha]_D^{20} = 187^\circ$ (c=0.5)

UV: $\lambda_{\max}$ (log ϵ) 332 (3.69), 302 (3.95), 226 nm (4.04)

IR: s. Ibophyllidin (106)

¹H-NMR (180 MHz): Abb.95, S.158

MS: Abb.96, S.160

MS-Hochauflösung: C₂₀H₂₄N₂O₃ (M⁺) Ber. 340.1787 Gef. 340.1784

Synthese von Ibophyllidin-N_b-oxid (107)

2 mg Ibophyllidin (106) wurden in 1 ml Ethanol gelöst und mit 1 ml 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt. Man ließ das Gemisch über Nacht stehen, verdünnte mit 10 ml Wasser und extrahierte mit Chloroform. Das Produkt wurde mittels präp. DC (Kieselgel, LM 1) gereinigt. Ausbeute ca. 1 mg eines farblosen Öls.

Das N-Oxid war in allen geprüften Eigenschaften (DC, UV, MS, ¹H-NMR, $[\alpha]_D^{20}$) identisch mit natürlichem Ibophyllidin-N_b-oxid.

Versuch zur artefaziellen Bildung von 107

1 mg Ibophyllidin (106) wurde in 1 ml Chloroform gelöst und bei RT eine Woche an der Luft stehengelassen. Anschließend war 107 nicht nachweisbar (DC-Kontrolle).

Synthese von Aspidospermin-N_b-oxid (105)

Vorschrift wie bei Ibophyllidin-N_b-oxid (107) (s.o.)

Aus 10 mg Aspidospermin wurden auf diese Weise 2 mg N_b-Oxid erhalten. (Die Reinigung des Produkts erfolgte durch präp. DC

auf Kieselgel mit LM 1.)

Rf=0.2 (Chloroform/Methanol-85/15)

UV: $\lambda_{\max}$ 290, 283_s, 255 nm

¹H-NMR (180 MHz): δ (ppm) 7.00 (1H,d,J=7 Hz,H-14), 4.95 (1H,s,
H-2), 3.76 (1H,s,H-19), 3.72 (2H,
m, H β -8/H β -10) 3.86 (3H,s), 0.60
(3H,t,J=7 Hz)

MS: m/e (%) 370 (4,M⁺), 368 (9), 355 (11), 354 (41), 353 (34),
352 (17), 340 (11), 339 (14), 326 (19), 323 (8),
311 (9), 125 (12), 124 (100)

MS-Hochauflösung: C₂₂H₃₀N₂O₃ (M⁺) Ber. 370.2256 Gef. 370.2261

Synthese von Pleiocarpin-N_b-oxid (103)

Vorschrift wie auf S.226 bei Ibophyllidin-N_b-oxid (107).

Aus 10 mg Pleiocarpin wurden 8 mg N_b-Oxid in Form von weißen
Kristallen gewonnen.

Rf(LM 1)=0.15; Schmp. 245 - 247 °C (Zers.) (Lit.¹⁹⁸) 248-250 °C)

UV: $\lambda_{\max}$ 291, 283, 247 nm

¹H-NMR (180 MHz): δ (ppm) 7.80 (1H,d,J=7 Hz,H-14), 3.05 (2H,m,
H α -8/H α -10), 3.00 (1H,s,H-19), 3.83
(3H,s), 3.72 (3H,s)

MS: m/e (%) 412 (11,M⁺), 397 (14), 396 (57), 395 (66), 394
(100), 393 (10), 381 (14), 379 (9), 368 (10), 363
(13), 337 (10), 336 (9), 335 (19), 309 (10), 307
(11), 282 (20), 281 (9), 180 (9), 124 (20), 109
(36)

MS-Hochauflösung: C₂₃H₂₈N₂O₅ (M⁺) Ber. 412.1998 Gef. 412.1993

5. Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der basischen Inhaltsstoffe von Tabernaemontana glandulosa, Tabernaemontana quadrangularis, Tabernaemontana olivaceae und Tabernaemontana flavicans. Diese vier Pflanzen gehören botanisch zur Familie der Apocynaceen, die heute vor allem mit dem Ziel neue pflanzliche Wirkstoffe aufzufinden intensiv erforscht wird; denn aus Apocynaceen wurden schon zahlreiche pharmakologisch interessante Verbindungen (z.B. Zytostatika, Herzglykoside), die zum Teil auch Eingang in die Therapie gefunden haben (z.B. Vinblastin), isoliert.

Von Tabernaemontana glandulosa standen uns insgesamt 3 kg Stengel und Blätter, von T. quadrangularis 300 g Stengel, von T. olivaceae 450 g Stengel und von T. flavicans 465 g Stengel zur Verfügung.

Es war die Aufgabe gestellt, aus den obengenannten Pflanzen nicht nur die basischen Hauptinhaltsstoffe, sondern auch die nur in erheblich geringeren Mengen vorliegenden Nebenalkaloide zu isolieren und ihre Strukturen aufzuklären. Es sollte damit eine umfassende phytochemische Analyse der basischen Inhaltsstoffe erreicht werden. Dieses Ziel hatten wir uns gesetzt, um einerseits eine chemotaxonomische Einordnung der Pflanzen vornehmen zu können und andererseits einen Einblick in die biosynthetische Leistungsfähigkeit der Pflanzen zu gewinnen.

Darüber hinaus galt unser Interesse auch den spektroskopischen Eigenschaften und der chemischen Reaktivität der isolierten Alkaloide.

Die Trennung und Reindarstellung der Alkaloide erfolgte ausschließlich mit chromatographischen Methoden: Zur Vortrennung der Rohbasengemische wurde die Gelchromatographie eingesetzt; daran schlossen sich säulen- und dünnschichtchromatographische Reinigungsoperationen an. In einem Fall setzten wir zur Gewinnung von reinen Substanzen auch die Gaschromatographie ein. Als neuere Methode zur Trennung von Indolbasen fand auch die Hochdruckflüssigchromatographie Anwendung.

Da die meisten Alkaloide nur in sehr geringen Mengen (0.5 - 10 mg) anfielen, kamen bei der Strukturaufklärung der Massenspektrometrie und ^1H -NMR-FT-Spektroskopie besondere Bedeutung zu. Hierbei bewährte sich vor allem die Kombination von chemischen Umwandlungen im Mikromaßstab und anschließender spektroskopischer Untersuchung der Reaktionsprodukte.

Alkaloide, die in größeren Mengen isolierbar waren, studierten wir auch ^{13}C -NMR-spektroskopisch.

Die abgeleiteten Strukturen wurden durch Partialsynthesen und chemische Abbaureaktionen im Mikromaßstab oder auch gelegentlich durch Vergleich mit authentischem Material gesichert. Zur Bestimmung der absoluten Konfigurationen führten wir an einigen Alkaloiden CD-Studien durch.

In den Tabellen 16 bis 19 (s.S.162-165) sind die aus den vier Tabernaemontana-Arten isolierten Alkaloide zusammengefaßt. Von den in diesen Tabellen verzeichneten 32 verschiedenen Basen wurden von uns die folgenden erstmals in der Natur gefunden und in ihrer Struktur aufgeklärt:

aus <u>Tabernaemontana glandulosa</u>	19-Hydroxycoronaridin (<u>53</u>)
	19-Ethoxycoronaridin (<u>63</u>)
	10,12-Dimethoxypicrinin (<u>9b</u>)
	10-Methoxypicrinin (<u>24</u>)
	10-Methoxyakuammicin (<u>30b</u>)
	20-Hydroxyconoflorin (<u>46</u>)
aus <u>Tabernaemontana quadrangularis</u>	20(R)-Hydroxyibogamin (<u>82</u>)
	20(R)-Hydroxyibogaminpseudoindoxyl (<u>84</u>)
aus <u>Tabernaemontana olivacea</u>	Condyllocarpin- N_b -oxid (<u>94</u>)
aus <u>Tabernaemontana flavicans</u>	Ibophyllidin- N_b -oxid (<u>107</u>)

Da wir in unseren Untersuchungen außer den Hauptalkaloiden auch die NebenkompONENTEN erfaßt haben, liegen genaue phytochemische Analysen der basischen Inhaltsstoffe von Tabernaemontana glan-

dulosa, I. quadrangularis und I. olivacea vor. Die Ergebnisse rechtfertigen die botanische Zuordnung der genannten Pflanzen zur Gattung Tabernaemontana.

Aus Tabernaemontana flavicans wurden, da nur sehr wenig Pflanzenmaterial zur Verfügung stand, lediglich zwei Alkaloide isoliert. Beide sind für Tabernaemontana-Arten nicht charakteristisch. Zur chemotaxonomischen Einordnung halten wir daher die Analyse einer größeren Pflanzenmenge für notwendig.

Die Analyse von Tabernaemontana glandulosa lieferte als Hauptalkaloid 10,12-Dimethoxypicrinin (9b). Das im Benzolteil dieses Alkaloids vorliegende Substitutionsmuster war innerhalb der Familie der Indolalkaloide bislang unbekannt. Zur Klärung dieser Substitution synthetisierten wir die bisher noch nicht beschriebenen Verbindungen: 2,3-Dihydro-4,6-dimethoxyindol (10a) und 2,3-Dihydro-5,7-dimethoxyindol (10b).

Im Rahmen der Strukturuntersuchungen an Vincadifin (29) wurde eine in der Klasse der 2-Acylindol-Alkaloide neuartige massenspektrometrische Fragmentierung gefunden und näher studiert. Aufgrund dieser MS-Untersuchungen schlagen wir für die elektro-nenstoßinduzierte Fragmentierung von Vincadifin (29) einen neuen Mechanismus vor.

Im Zuge der Arbeiten über 19-Hydroxycoronaridin (53) gelang es uns erstmals, durch Oxidation des Alkaloids zu Coronaridinlactam (79), die Position der Hydroxygruppe in diesem Alkaloid-Typ zweifelsfrei zu bestimmen.

Durch GC- und Hochvakuumthermolyse konnten wir die im MS von 19-Hydroxycoronaridin (53) beobachteten thermisch induzierten Reaktionen nachvollziehen und die Strukturen von zwei Produkten sicher klären. Für ein drittes Produkt werden zwei Strukturvor-schläge sowie ein Bildungsmechanismus diskutiert.

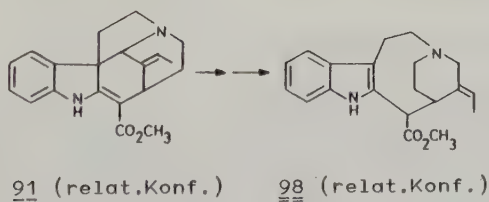
Im Zusammenhang mit der massenspektrometrischen Untersuchung von 19-Hydroxyibogamin-Alkaloiden beobachteten wir die Entstehung von Bisindol-Alkaloiden im Zuge der Messung. Dieses Phä-nomen war bisher völlig unbekannt. Wir diskutieren für die

Bisindol-Alkaloide Strukturen und Bildungsmechanismen.

Aus Tabernaemontana glandulosa isolierten wir mit 19-Ethoxycoronaridin (63) das erste Indolalkaloid, das als Strukturelement eine Ethoxygruppe besitzt.

Ausgehend von Coronaridin (50) stellten wir diese Base auch partialsynthetisch dar.

Bei der Strukturaufklärung von Condyllocarpin-N_b-oxid (94) wurde eine auch in biogenetischer Hinsicht interessante Umlagerung unter reduktiven Bedingungen von Condyllocarpin (91) zu Deformylstemmadenin (98) gefunden. Diese Umlagerung war noch nicht literaturbekannt.



6. Literaturverzeichnis

- 1.a) z.B. N.R.FARNSWORTH, L.K.HENRY, G.H.SVOBODA, R.N.BLOMSTER, M.J.YATES und K.L.EULER, *Lloydia* 29, 101 (1966)
- b) M.H.MALONE in *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity*, S.23, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1977
2. R.H.IWAMOTO, P.LIM und N.S.BHACCA, *Tetrahedron Lett.* 1968, 3891
3. M.BINDER und C.TAMM, *Angew.Chem.* 85, 369 (1973)
4. S.M.KUPCHAN, Y.KOMODA, W.A.COURT, G.J.THOMAS, R.M.SMITH, A.KARIM, C.J.GILMORE, R.C.HALTIWANGER und R.F.BRYAN, *J.Amer.Chem.Soc.* 94, 1354 (1972)
5. J.S.JOHNSON, H.F.WRIGHT, G.H.SVOBODA und J.VLANTIS, *Cancer Research* 20, 1016 (1960)
6. M.BAUMGARTH, *Chemiker-Ztg.* 97, 217 (1973)
- 7.a) A.ENGLE, *Syllabus der Pflanzenfamilien*, Bd.II, Gebr. Bornträger, Berlin 1964
- b) M.CHADÉFAUD et L.EMBERGER, *Traité de Botanique (Systématique)* II/II, S.761, Masson et Cie., Paris 1960
8. M.PICHON, *Classification des Apocynacées, Notulae Systematicae* 13, 230 (1947/48) - *Memoires Muséum nat.d'Histoire nat. (Paris)*, N.S. 27, 212 (1948)
9. D.Ganzinger und M.HESSE, *Lloydia* 39, 326 (1976)
10. R.HEGNAUER, *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Bd.III, Birkhäuser Verlag, Basel 1964
11. M.HESSE, *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, Bd.I (1964), *Ergänzungsband* (1968)
12. D.W.THOMAS und K.BIEMANN, *Tetrahedron* 24, 4223 (1968)
13. H.Achenbach, *Tetrahedron Lett.* 1966, 5027
14. A.SPRANZ, *Dissertation*, Freiburg (1973)
15. E.SCHALLER, *Dissertation*, Freiburg (1976)
16. O.COLLEA, F.WALLS, A.SANDOVA, F.GARCIA, J.A.HERRAN und M.C.PERAZAMADOR, *Bol.Inst.Quim.Univ.Nacl.Auton.Mex.* 14, 3 (1962); *C.A.* 59, 1957 (1963)
17. H.Achenbach, *Z.Naturf.* 22, 955 (1967)
18. H.Achenbach, *Tetrahedron Lett.* 1967, 1793
19. H.Achenbach, *unveröffentlichte Ergebnisse*
20. R.Iglesias und L.DIATTA, *Rev.CENIC; Cienc.Fis.* 6, 141 (1975); *C.A.* 84, 44503 e (1976)
21. M.GORMAN, N.NEUSS, N.J.CONE und J.A.DEYRUP, *J.Amer.Chem. Soc.* 82, 1142 (1960)

22. M.B.PATEL, L.THOMPSON, C.MIET und J.POISSON, Phytochemistry 12, 451 (1973)
23. B.ROBINSON, J.M.WILSON, G.A.STARMER und J.THOMAS, J.Pharm.Pharmacol. 19, 694 (1967)
24. M.B.PATEL, C.MIET und J.POISSON, Ann.Pharm.France 25, 379 (1967)
25. A.N.RATNAGIRISWARAN und K.VENKATACHALAM, Quart.J.Pharm. Pharmacol. 12, 174 (1939); C.A. 33, 8356 (1939)
26. B.TALAPATRA, A.PATRA und S.K.TALAPATRA, Phytochemistry 14, 1652 (1975)
27. M.P.CAVA, Y.WATANABE und K.BESSHO, J.Org.Chem. 33, 3350 (1968)
28. P.A.CROOKS, B.ROBINSON und G.F.SMITH, Chem.Comm. 20, 1210 (1968)
29. P.A.CROOKS und B.ROBINSON, J.Pharm.Pharmacol. 22, 799 (1970)
30. P.A.CROOKS und B.ROBINSON, J.Pharm.Pharmacol. 22, 471 (1970)
31. K.RAJ, A.SHOEB, R.S.KAPIL und S.P.POPIL, Phytochemistry 13, 1621 (1974)
32. J.LeMEN, P.POTIER, L.LeMEN-OLIVIER, J.-M.PANAS, B.RICHARD und C.POTRON, Bull.Soc.Chim.France 1974, 1639
33. V.C.AGWADA, Y.MORITA, U.RENNER, M.HESSE und H.SCHMID, Helv.Chim.Acta 58, 1001 (1975)
34. B.GABETTA, E.M.MARTINELLI und G.MUSTICH, Fitoterapia 46, 195 (1975)
35. E.BOMBARDELLI, A.BONATI, G.GABETTA, E.MARTINELLI, G.MUSTICH und B.DANIELI, J.C.S.Perkin I 1976, 1432
36. H.ACHENBACH, Tetrahedron Lett. 1966, 4405
37. N.RAMIAH und J.MOHANDAS, Indian J.Chem. 4, 99 (1966)
38. T.R.GOVINDACHARI, B.S.JOSHI, A.K.SAKSENA, S.S.SATHE und N.VISWANATHAN, Chem.Comm. 4, 97 (1966)
39. T.R.GOVINDACHARI, B.S.JOSHI, A.K.SAKSENA, S.S.SATHE und N.VISWANATHAN, Tetrahedron Lett. 1965, 3873
40. D.G.I.KINGSTON, F.IONESCU und B.T.Li, Lloydia 40, 215 (1977)
41. D.G.I.KINGSTON, B.B.GERHART und F.IONESCU, Tetrahedron Lett. 1976, 649
42. M.P.CAVA, S.K.MOWOOD und J.L.BEAL, Chem.Ind. 1965, 2064
43. G.FERRARI, O.FERRIDI und M.FERRARI, Phytochemistry 10, 439 (1971)
44. A.C.SANTOS, G.AGUILAR-SANTOS und L.L.TITSAYAN, Anales Real.Acad.Farm. 31, 3 (1965), C.A. 63, 7252 (1965)

45. R.H.F.MANSKE, The Alkaloids, Bd.VIII, S.204, Academic Press, New York und London 1965
46. J.THOMAS und G.STARMER, J.Pharm.Pharmacol. 15, 487 (1963)
47. P.A.CROOKS und B.ROBINSON, J.Pharm.Pharmacol. 25, 820 (1973)
48. M.B.PATEL und J.POISSON, Bull.Soc.Chim.France 1966, 427
49. G.AGUILAR-SANTOS, A.C.SANTOS und L.M.JOBON, J.Philippine Pharm.Assoc. 50, 321 (1964); C.A. 63, 3312 (1964)
50. P.LATHULIERE, L.OLIVIER, J.LEVY und J.LeMEN, Ann.Pharm. France 24, 547 (1966)
51. P.LATHULIERE, L.OLIVIER, J.LEVY und J.LeMEN, Ann.Pharm. France 28, 57 (1970)
52. M.P.CAVA, S.S.TJOA, Q.A.AHMED und A.I.DaROCHA, J.Org. Chem. 33, 1055 (1968)
53. C.NIEMANN und J.W.KESSEL, J.Org.Chem. 31, 2265 (1966)
54. A.CHATTERJEE, A.BANERJI und P.L.MAJUMDER, Indian J.Chem. 6, 546 (1968); C.A. 70, 2914 (1969)
55. A.CAVE und J.BRUNETON, Plant.Med.Phytother. 6, 228 (1972) C.A. 78, 26480 (1973)
56. S.K.TALAPATRA, S.SENGUPTA, M.BHATTACHARYA und B.TALAPATRA, Indian.J.Chem.Sect.B 14, 385 (1976); C.A. 85, 189183 f (1977)
57. M.ANDRANTSIFERANA, R.BESSELIEVRE, C.RICHE und H.P.HUSSON, Tetrahedron Lett. 1977, 2587
58. M.J.HOIZEY, C.SIGAUT, M.J.JACQUIER, J.LeMEN-OLIVIER, J.LEVY und J.LeMEN, Tetrahedron Lett. 1974, 1601
59. M.J.HOIZEY, M.M.DEBRAY, J.LeMEN-OLIVIER und J.LeMEN, Phytochemistry 13, 1995 (1974)
60. F.QUIRIN, M.M.DEBRAY, C.SIGAUT, P.THEPENIER, J.LeMEN-OLIVIER und J.LeMEN, Phytochemistry 14, 812 (1975)
61. N.PETITFRERE, A.M.MORFAUX, M.M.DEBRAY, J.LeMEN-OLIVIER und J.LeMEN, Phytochemistry 14, 1648 (1975)
62. M.DeBELLEFON, M.M.DEBRAY, J.LeMEN-OLIVIER und J.LeMEN, Phytochemistry 14, 1649 (1975)
63. M.C.LEVY, M.M.DEBRAY, J.LeMEN-OLIVIER und J.LeMEN, Phytochemistry 14, 579 (1975)
64. C.MIET und J.POISSON, Phytochemistry 16, 153 (1977)
65. J.A.WEISBACH, R.F.RAFFAUF, O.RIBEIRO, E.MACKO und B.DOUGLAS, J.Pharm.Sci. 52, 350 (1963)
66. L.JAMODAR, Z.VOTICKY und M.P.CAVA, Phytochemistry 13, 2880 (1974)
67. B.HWANG, J.A.WEISBACH, B.DOUGLAS, B.RAFFAUF, M.P.CAVA und K.BESSHO, J.Org.Chem. 34, 412 (1969)

- 68.a) M.DAMAK, A.AHOND, P.POTIER und M.M.JANOT, Tetrahedron Lett. 1976, 4231
b) M.DAMAK, C.POUPAT und A.AHOND, Tetrahedron Lett. 1976, 3531
c) M.DAMAK, A.AHOND, H.DOUCERAIN und C.RICHE, J.C.S.Chem. Commun. 1976, 510
69. J.DYBOWSKI und E.LANDRIN, C.R.Acad.Sci. 133, 748 (1901)
70. A.HALLER und E.HECKEL, C.R.Acad.Sci. 133, 850 (1901)
71. G.ZETLER, Arzneim.-Forsch. 14, 1277 (1964)
72. J.A.SCHNEIDER und E.B.SIGG, Annals of the New York Academy of Sciences 66, 765 (1956)
73. E.MUTSCHLER, Arzneimittelnwirkungen, S.119, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2.Aufl.1972
- 74.a) N.NEUSS, M.GORMAN, G.H.SVOBODA, G.MACIAK und C.T.BEER, J.Amer.Chem.Soc. 81, 4754 (1959)
b) G.H.SVOBODA, J.S.JOHNSON, M.GORMAN und N.NEUSS, J.Pharm.Sci. 51, 707 (1962)
- 75.a) H.K.WITZMANN und W.BLECHACZ, Arzneim.-Forsch. 27, 1238 (1977)
b) J.L.HERRMANN, R.J.CREGGE, J.E.RICHMAN, C.L.SEMMELHACK, R.H.SCHLESSINGER, J.Amer.Chem.Soc. 96, 3702 (1974)
76. z.B. a) M.R.M.PLAT, M.PLAT: Ger. Offen. 2,504, 045; C.A. 83, 179358 (1975). b) G.RICHTER und G.R.VEGYESZETI, Brit.Pat. 1,382,609; C.A. 83, 59137 (1975)
77. z.B. N.DAT-XUONG, M.T.ADELINE, P.LECOINTE und M.M.JANOT, C.R.Acad.Sci.Ser.C 281, 623 (1975)
78. E.MUTSCHLER, Arzneimittelnwirkungen, S.277, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2.Aufl. 1972
79. H.BENDE, Fette Seifen Anstrichmittel, Die Ernährungsindustrie 70, 937 (1968)
80. D.W.THOMAS und K.BIEMANN, Lloydia 31, 1 (1968)
- 81.a) D.S.MILLINGTON, D.H.STEINMAN und K.L.RINEHART Jr., J.Amer.Chem.Soc. 96, 1909 (1974)
b) D.E.GAMES, A.H.JACKSON, N.A.KHAN und D.S.MILLINGTON, Lloydia 37, 581 (1974)
82. M.F.BARTLETT, D.F.DICKEL und W.I.TAYLOR, J.Amer.Chem.Soc. 80, 126 (1958)
- 83.a) K.BIEMANN, Mass Spectrometry, Organic Chemical Applications, Mc Graw-Hill, New York 1962
b) K.Biemann, M.FRIEDMANN-SPITELLER und G.SPITELLER, Tetrahedron Lett. 1961, 485
- 84.a) z.B. M.S.B.MUNSON und F.H.FIELD, J.Amer.Chem.Soc. 88, 2621 (1966)
b) z.B. H.D.BECKEY und H.R.SCHULTEN, Angew.Chem. 87, 425 (1975)

85. R.J.HIGHET und E.A.SOKOLOSKEI, Structural Investigations of Natural Products by Newer Methods of NMR Spectroscopy in L.ZECHMEISTER, Fortschritte d.Chem.org.Naturst. 32, 119 (1975)
- 86.a) E.WENKERT, J.S.BINDRA, C.J.CHANG, D.W.COCHRAN und F.M.SCHNELL, Acc.Chem.Res. 7, 46 (1974)
- b) E.WENKERT, D.W.COCHRAN, H.E.GOTTLIEB, E.W.HAGAMAN, R.BRAZFILHO, F.J.DeABREU MATOS und M.I.L.MACHADO MADRUGA, Helv.Chim.Acta 59, 2437 (1976)
87. A.AHOND, M.-M.JANOT, N.LANGLOIS, G.LUKACS, P.POTIER, P.RASOANAIVO, M.SANGARE, N.NEUSS, M.PLAT, E.W.HAGAMAN und E.WENKERT, J.Amer.Chem.Soc. 96, 633 (1974)
88. L.J.DURHAM, J.N.SHOOLERY und C.DJERASSI, Proc.Natl.Acad.Sci. 71, 3797 (1974)
- 89.a) G.SNATZKE, Angew.Chem. 80, 15 (1968)
- b) P.M.SCOPIES in L.ZECHMEISTER, Fortschritte d.Chem.org.Naturst. 32, 167 (1975)
90. A.W.SANGSTER und K.L.STUART, Chem.Rev. 65, 69 (1965)
91. H.GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, S.370ff, G.Thieme Verlag, Stuttgart 1973
92. L.J.DURHAM, N.BHACCA und H.BUDZIKIEWICZ, Tetrahedron. Lett. 1965, 5
- 93.a) E.PRETSCH, T.CLERC, J.SEIBL und W.SIMON, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, H 70, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976
- b) loc.cit.93a) H 140
94. M.P.CAVA, S.K.TALAPATRA, J.A.WEISBACH, B.DOUGLAS und G.O.DUDEK, Tetrahedron Lett. 1963, 53
95. E.BREITMAIER und G.BAUER, ¹³C-NMR-Spektroskopie, S.42ff, G.Thieme Verlag, Stuttgart 1977
- 96.a) A.CAVE, J.BRUNETON, A.AHOND, A.M.BUI, H.P.HUSSON, C.KAN, G.LUKACS und P.POTIER, Tetrahedron Lett. 1973, 5081
- b) C.KAN, B.C.DAS, H.HUSSON und P.POTIER, Bull.Soc.Chim. France 1974, 2839
97. loc.cit. 90) C 120
98. V.H.BROWN, W.A.SKINNER und J.I.DeGRAW, J.Heterocycl.Chem. 6, 539 (1969)
99. E.L.MARTIN, Org.Reactions 1, 155 (1942)
100. R.CROHARE, V.M.MERKUZA, H.A.GONSALEZ und E.A.RUVEDA, J.Heterocycl.Chem. 7, 729 (1970)
101. R.J.SUNDBERG, The Chemistry of Indoles, S.129, Academic Press, New York and London 1970
- 102.a) R.L.HINMAN und J.LANG, J.Amer.Chem.Soc. 86, 3796 (1964)
- b) R.L.HINMAN und E.B.WHIPPLE, J.Amer.Chem.Soc. 84, 2534 (1962)

103. A.SMITH und J.H.P.UTLEY, J.C.S.Chem.Comm. 1965, 427
- 104.a) A.CHATTERJEE, B.MUKHERJEE, A.B.RAY und B.C.DAS, Tetrahedron Lett. 1965, 3633
- b) J.-L.POUSSET, J.POISSON, L.OLIVIER, J.LeMEN und M.-M.JANOT, C.R.Acad.Sci. 261, 5538 (1965)
- 105.a) G.E.BACHERS und T.SCHAEFER, Chem.Rev. 71, 617 (1971)
- b) J.C.NOULS, P.WOLLAST, J.C.BRAEKMAN, G.VAN BINST, J.PE-CHER und R.H.MARTIN, Tetrahedron Lett. 1968, 2731
106. L.OLIVIER, J.LEVY, J.LeMEN, M.-M.JANOT, H.BUDZIKIEWICZ und C.DJERASSI, Bull.Soc.Chim.France 1964, 868
- 107.a) Y.AHMAD, K.FATIMA, A.UR RAHMAN, J.L.OCCOLOWITZ, B.A.SOLHEIM, J.CLARDY, R.L.GARNICK und P.W.LeQUESNE, J.Amer.Chem.Soc. 99, 1943 (1977)
- b) J.Amer.Chem.Soc. 99, 3894 (1977)
108. W.KLYNE, R.J.SWAN, B.W.BYCROFT und H.SCHMID, Helv.Chim.Acta 49, 833 (1966)
- 109.a) W.KLYNE, L.BARTLETT, N.J.DASTOR, J.HRBEK, H.SCHMID und G.SNATZKE, Helv.Chim.Acta 54, 1239 (1971)
- b) W.KLYNE, R.J.SWAN, B.W.BYCROFT, D.SCHUMANN und H.SCHMID, Helv.Chim.Acta 48, 443 (1965)
- c) W.KLYNE, R.J.SWAN, A.A.GORMAN, A.GUGGISBERG und H.SCHMID, Helv.Chim.Acta 51, 1168 (1968)
110. S.MAMATAS-KALAMARAS, T.SEVENET, C.THAL und P.POTIER, Phytochemistry 14, 1849 (1975)
111. H.M.FALES und K.S.WARREN, J.ORG.Chem. 32, 501 (1967)
112. R.R.HUNT und R.L.RICKARD, J.Chem.Soc.Org. 1966, 344
113. A.GERECS, M.BARTA-BUKOVECZ, T.TOTH und A.LAY-KONYA, Acta Chimica Acad.Sci.Hungaricae 56, 311 (1968)
114. T.KISHI, M.HESSE, C.W.GEMENDEN, W.I.TAYLOR und H.SCHMID, Helv.Chim.Acta 48, 1349 (1965)
- 115.a) Kh.T.IL'YASOVA, V.M.MALIKOV und S.Y.YUNUSOV, Khim.Prirod.Soedinenii 4, 327 (1968)
- b) D.A.RAKHIMOV, Kh.T.IL'YASOVA, V.M.MALIKOV und S.Y.YUNUSOV, Khim.Prirod.Soedinenii 5, 521 (1969)
- 116.a) L.OLIVIER, J.LEVY, J.LeMEN und M.-M.JANOT, Ann.Pharm.France 20, 361 (1962)
- b) A.Z.BRITTEN und G.F.SMITH, J.Chem.Soc. 1963, 3850
117. M.F.BARTLETT, R.SKLAR, A.F.SMITH und W.I.TAYLOR, J.Org.Chem. 28, 2197 (1963)
118. Kh.T.IL'YASOVA, V.M.MALIKOV und S.Y.YUNUSOV, Khim.Prirod.Soedinenii 7, 164 (1971)
119. R.C.RASTOGI, R.S.KAPIL und S.POPLI, Experientia 1971, 1056
120. A.BANERII, M.CHAKARBORTY und B.MUKHERJEE, Phytochemistry 11, 2605 (1972)
121. J.A.WEISBACH und B.DOUGLAS, Chem.Ind. 1965, 623 und 1966 233

122. M.HESSE in Fortschritte der Massenspektrometrie, Bd.1, Indolalkaloide (Herausgeber H.BUDZIKIEWICZ), S.166, Verlag Chemie, Weinheim 1974
123. U.RENNER, D.A.PRINS, A.L.BURLINGAME und K.BIEMANN, *Helv.Chim.Acta* 46, 2186 (1963)
124. K.BLAHA und J.TROJANEK, *Coll.Czechosl.Chem.Comm.* 38, 929 (1973)
125. H.JAGGI und U.RENNER, *Chimia* 18, 173 (1964)
- 126.a) loc.cit.91) S.285
b) loc.cit.91) S.29
127. M.FALCO, J.GARNIER-GOSSET, E.FELLION und J.LeMEN, *Ann. Pharm.France* 22, 455 (1964)
128. B.C.DAS, J.GARNIER-GOSSET, J.LeMEN und M.-M.JANOT, *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1965, 1903
129. A.AHOND, A.-M.BUI und P.POTIER, *J.Org.Chem.* 41, 1878 (1976)
130. H.BUDZIKIEWICZ, C.DJERASSI und D.H.WILLIAMS, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, S.176, Holden-Day Inc., San Francisco 1967
131. loc.cit.122) S.77
132. J.C.BRAEKMAN, M.KAISIN, J.PECHER und R.H.MARTIN, *Bull. Soc.Chim.Belg.* 75, 465 (1966)
133. B.GILBERT, A.P.DUARTE, Y.NAKAGAWA, J.A.JOULE, S.E.FLORES, J.A.BRISSELESE, J.CAMPELLO, E.P.CARRAZONI, R.J.OWELLEN, E.C.BLOSSEY, K.S.BROWN und C.DJERASSI, *Tetrahedron* 21, 1141 (1965)
- 134.a) K.BIEMANN, M.FRIEDMANN-SPITELLER und G.SPITELLER, *J.Amer.Chem.Soc.* 85, 631 (1963)
b) H.BUDZIKIEWICZ, J.M.WILSON, C.DJERASSI, J.LEVY, L.LeMEN und M.-M.JANOT, *Tetrahedron* 19, 1265 (1963)
- 135.a) D.E.BURKE, G.A.COOK, J.M.COOK, K.G.HALLER, H.A.LAZAR und P.W.LeQUESNE, *Phytochemistry* 12, 1467 (1973)
b) J.M.COOK und P.W.LeQUESNE, *J.Org.Chem.* 40, 1367 (1975)
- 136.a) P.K.YULDASHEV, U.UBAEV, M.A.KUCHENKOVA und S.Y.YUNUSOV, *Khim.Prirod.Soedinenii* 1, 34 (1965)
b) N.ABDURAKHIMOVA, P.K.YULDASHEV und S.Y.YUNUSOV, *Dokl.Akad.Nauk SSSR* 173, 87 (1967)
c) M.R.YAGUDAEV, Z.N.MALIKOV und S.Y.YUNUSOV, *Khim. Prirod. Soedinenii* 10, 260 (1974)
137. B.GABETTA, *Spectral Data of Indole Alkaloids, Fitoterapia* 44, 3 (1973) und 47, 247 (1976)
138. A.I.SCOTT, *Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products*, S.174, Pergamon Press, Oxford 1964
139. M.HESSE, W.v.PHILIPSBORN, D.SCHUMANN, G.SPITELLER, M.SPITELLER-FRIEDMANN, W.I.TAYLOR, H.SCHMID und P.KAR-
RER, *Helv.Chim.Acta* 47, 878 (1964)

140. R.KASCHNITZ und G.SPITELLER, Monatsh.Chem. 96, 909 (1965)
141. W.G.KUMP und H.SCHMID, Helv.Chim.Acta 44, 1503 (1961)
142. U.RENNER und P.KOENWEISZ, Experientia 19, 244 (1963)
143. J.A.JOULE, H.MONTEIRO, L.J.DURHAM, B.GILBERT und C.DJERASSI, J.Amer.Chem.Soc. 87, 4773 (1965)
144. loc.cit.122) S.15
- 145.a) J.J.DUGAN, M.HESSE, U.RENNER und H.SCHMID, Helv.Chim. Acta 50, 60 (1967)
b) V.AGWADA, M.B.PATEL, M.HESSE und H.SCHMID, Helv.Chim. Acta 53, 1567 (1970)
146. N.KUNESCH, B.C.DAS und J.POISSON, Bull.Soc.Chim.Fr. 1967, 2155
- 147.a) A.HOREAU, Tetrahedron Lett. 1961, 506
b) A.HOREAU und H.B.KAGAN, Tetrahedron 20, 2431 (1961)
148. K.ZIEMANN und M.FRIEDMANN-SPITELLER, J.Amer.Chem.Soc. 83, 4805 (1961)
149. H.BUDZIKIEWICZ, C.DJERASSI und D.H.WILLIAMS, Structure Elucidations of Natural Products by Mass Spectrometry, Bd.1, Alkaloids, S.60, Holden-Day Inc., San Francisco 1964
150. D.W.THOMAS, Thesis, MIT, Cambridge/Mass., USA, 1966
151. R.J.KUTNEY, K.FUJI, A.M.TREASURYWACA, J.FAYOS, J.CLARDY, A.I.SCOTT und C.C.WEI, J.Amer.Chem.Soc. 95, 5407 (1973)
- 152.a) K.BLAHA, Z.KOBLICOVA und J.TROJANEK, Tetrahedron. Lett. 1972, 2763
b) K.BLAHA, Z.KOBLICOVA und J.TROJANEK, Collect.Czech. Chem.Comm. 39, 2258 (1974)
153. loc.cit.149) S.68
154. G.HABERMEHL, J.SCHUNK und G.SCHADEN, Liebigs Ann.Chem. 742, 138 (1970)
155. T.D.STEWARD und W.E.BRADLEY, J.Amer.Chem.Soc. 54, 4172 (1932)
156. T.A.WNUK und P.KOVACIC, J.Amer.Chem.Soc. 97, 5807 (1975)
157. P.G.GASSMAN und B.L.FOX, J.Amer.Chem.Soc. 89, 338 (1967)
158. H.BOCHOW und W.SCHNEIDER, Chem.Ber. 108, 3475 (1975)
159. J.O.REED und W.LWOWSKI, J.Org.Chem. 36, 2864 (1971)
160. S.J.PADEGIMAS und P.KOVACIC, J.Org.Chem. 37, 2672 (1972)
161. R.KUHN, H.TRISCHMANN und J.LÖW, Angew.Chem. 67, 32 (1955)
162. E.MÜLLER, R.HEISCHKEIL und M.BAUER, Liebigs Ann.Chem. 677, 55 (1964)
163. P.KOVACIC, J.-H.LIU, P.D.ROSKOS und E.M.LEVI, J.Amer. Chem.Soc. 93, 5801 (1971)

164. R.VERPOORTE und A.BAERHEIM SVENDSEN, Pharmaceutisch Weekblad Hilversum 110, 1021 (1975)
165. z.B. R.A.HEACOCK, K.R.LANGILLE, J.D.MACNELL und R.W.FREI, J.Chromatog. 77, 425 (1973)
166. z.B. B.C.Y.WU und S.SIGGIA, Anal.Chem. 44, 1499 (1972)
167. J.H.KNOX und J.JURAND, J.Chromatog. 82, 398 (1973)
168. H.ENGELHARDT, Hochdruckflüssigchromatographie, S.96, Springer Verlag, Heidelberg 1975
169. I.HALASZ und I.SEBESTIAN, Angew.Chem. 81, 464 (1969)
170. R.VERPOORTE und A.B.SVENDSEN, J.Chromatog. 100, 227 (1974)
171. G.H.JOLLIFFE und E.J.SHELLARD, J.Chromatog. 81, 150 (1973)
172. B.WITKOP, J.Amer.Chem.Soc. 72, 2311 (1973)
173. B.C.DAS, E.FELLION und M.PLAT, C.R.Acad.Sci. 264, 1765 (1967)
174. B.HWANG, J.A.WEISBACH, B.DOUGLAS, R.RAFFAUF, M.P.CAVA und K.BESSHO, J.Org.Chem. 34, 412 (1969)
175. F.J.ABREU MATOS, R.BRAZ F^O, O.R.GOTTLIEB, F.W.L.MACHADO und M.J.L.M.MADRUGA, Phytochemistry 15, 551 (1976)
176. G.DELLE MONACHE, I.L.D'ALBUQUERQUE, F.DELLE MONACHE und G.B.MARINI-BETTOLO, Atti.Acad.Naz.Linzei, Cl.Sci.Fis. Mat.Natur.Rend. 52, 375 (1972); C.A. 78, 40468a
177. S.M.KUPCHAN, J.M.CASSADY und S.A.TELANG, Tetrahedron Lett. 1966, 1251
178. J.M.PANAS, B.RICHARD, C.SIGAUT, M.M.DEBRAY, J.LeMEN-OLIVIER und J.LeMEN, Phytochemistry 13, 1969 (1974)
179. D.F.DICKEL, C.L.HOLDEN, R.C.MAXFIELD, L.E.PASZEK und W.I.TAYLOR, J.Amer.Chem.Soc. 80, 123 (1958)
180. G.B.GUISE, M.RASMUSSEN, E.RITCHIE und W.C.TAYLOR, Aust.J.Chem. 18, 927 (1965).
181. U.RENNER, Experientia 13, 468 (1957)
- 182.a) L.D.ANTONACCIO, N.A.PEREIRA, B.GILBERT, H.VORBRUEGGEN, H.BUDZIKIEWICZ, J.M.WILSON, L.J.DURHAM und C.DJERASSI, J.Amer.Chem.Soc. 84, 2161 (1962)
b) M.OHASHI, H.BUDZIKIEWICZ, J.M.WILSON, C.DJERASSI, J.LEVY, J.GOSSET, J.LeMEN und M.-M.JANOT, Tetrahedron 19, 2241 (1963)
- 183.a) K.BIEMANN, Tetrahedron Lett. 1960, 9
b) K.BIEMANN, J.Amer.Chem.Soc. 83, 4801 (1961)
- 184.a) H.H.A.LINDE, Helv.Chim.Acta 48, 1822 (1965)
b) S.SILVERS und A.TULINSKY, Tetrahedron Lett. 1962, 339
185. N.BILD und M.HESSE, Helv.Chim.Acta 50, 1885 (1967)
186. A.CHATTERJEE, P.L.MAJUMDER und A.B.RAY, Tetrahedron Lett. 1965, 159

187. S.SZPILFOGEL, *Helv.Chim.Acta* 34, 843 (1951)
- 188.a) W.G.KUMP, M.B.PATEL, J.M.ROWSON und H.SCHMID, *Helv. Chim.Acta* 47, 1497 (1964)
- b) M.PINAR, U.RENNER, M.HESSE und H.SCHMID, *Helv.Chim. Acta* 55, 2972 (1972)
189. K.BIEMANN, A.L.BURLINGAME und D.STAUFFACHER, *Tetrahedron Lett.* 1962, 527
190. D.SCHUMANN und H.SCHMID, *Helv.Chim.Acta* 46, 1996 (1963)
191. A.SANDOVAL, F.WALLS, J.N.SHOOLERY, J.M.WILSON, H.BUDZIKIEWICZ und C.DJERASSI, *Tetrahedron Lett.* 1962, 409
192. D.STAUFFACHER, *Helv.Chim.Acta* 44, 2006 (1961)
- 193.a) *loc.cit.* 122) S.76
- b) C.KAN, B.C.DAS, H.HUSSON und P.POTIER, *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1974, 2839
194. M.HESSE, W.VETTER und H.SCHMID, *Helv.Chim.Acta* 48, 674 (1965)
195. C.DJERASSI, H.BUDZIKIEWICZ, J.M.WILSON, J.GOSSET, J.LeMEN und M.-M.JANOT, *Tetrahedron Lett.* 1962, 235
- 196.a) L.MERLINI, G.NASINI und J.D.PHILLIPSON, *Tetrahedron* 28, 5971 (1972)
- b) J.P.FERRIS, G.B.BOYCE, R.C.BRINER, B.DOUGLAS, J.L.KIRKPATRICK und J.A.WEISBACH, *Tetrahedron Lett.* 1966, 3641
197. P.HAMM und W.v.PHILIPSBORN, *Helv.Chim.Acta* 54, 2363 (1971)
198. D.W.THOMAS, H.ACHENBACH und K.BIEMANN, *J.Amer.Chem.Soc.* 88, 3423 (1966)
199. F.KHUONG-HUU, M.CESARIO, J.GUILHEM und R.GOUTAREL, *Tetrahedron* 32, 2539 (1976)
200. J.BREDT, *Liebigs Ann.Chem.* 437, 1 (1924)
201. F.S.FAWCETT, *Chem.Rev.* 47, 219 (1950)
202. G.KÖBRICH, *Angew.Chem.* 85, 494 (1973)
203. J.R.WISEMAN und W.A.PLETCHER, *J.Amer.Chem.Soc.* 92, 956 (1970)
- 204.a) K.W.TURNBULL, S.J.GOULDS und D.ARIGONI, *J.C.S.Chem. Commun.* 1972, 597
- b) D.H.BOWEN und J.McMILLAN, *Tetrahedron Lett.* 1972, 4111
205. D.DVORNIK und O.E.EDWARDS, *Tetrahedron* 14, 54 (1961)
206. *loc.cit.* 83a) S.
207. D.W.THOMAS und K.BIEMANN, *J.Amer.Chem.Soc.* 87, 5447 (1965)
208. W.H.PERKIN und R.ROBINSON, *J.Chem.Soc.* 115, 933 (1919)
- 209.a) E.LEETE, *Chem.Ind.(London)* 1960, 692
- b) E.LEETE, *J.Amer.Chem.Soc.* 82, 6338 (1960)
- c) E.LEETE, *Tetrahedron* 14, 35 (1961)

210. A.R.BATTERSBY, A.R.BURNETT und P.G.PARSON, J.Chem. Soc.C 1969, 1193; J.C.S.Chem.Comm. 1968, 1282
- 211.a) R.THOMAS, Tetrahedron Lett. 1961, 544
b) E.WENKERT, J.Amer.Chem.Soc. 84, 98 (1962)
- 212.a) A.R.BATTERSBY, Pure Appl.Chem. 14, 117 (1967)
b) A.I.SCOTT, Acc.Chem.Res. 3, 151 (1970)
c) P.ESCHER, P.LOEW und D.ARIGONI, J.C.S.Chem.Comm. 1970, 823
213. D.C.WIGHTFIELD und B.P.WEN, Bioorganic Chemistry 6, 511, (1977)
214. R.THOMAS, Biogenesis of Antibiotic Substances (ed.Z. VANEK und H.HOSTALEK), Symposium, June 1964, p.163, Academic Press, New York
- 215.a) A.R.BATTERSBY, A.R.BURNETT und P.G.PARSONS, J.Chem. Soc.C 1969, 1187
b) P.LOEW und D.ARIGONI, J.C.S.Chem.Comm. 1968, 137
216. J.STÖCKIGT und H.ZENK, J.C.S.Chem.Comm. 1977, 646
217. A.R.BATTERSBY und R.J.PARRY, J.C.S.Chem.Comm. 1971, 902
218. A.R.BATTERSBY und E.S.HALL, J.C.S.Chem.Comm. 1969, 793
- 219.a) A.I.SCOTT, P.C.CHERRY und A.A.QUERESHI, J.Amer.Chem.Soc. 91, 4932 (1969)
b) A.I.SCOTT, M.B.SLAYTOR, P.B.REICHARDT und J.G.SWEENEY, Bioorganic Chemistry 1, 157 (1971)
220. G.A.CORDELL, Lloydia 37, 219 (1974)
221. A.I.SCOTT in MTP Int.Rev.Sci., Alkaloids, (ed.K.WIESNER), p.105, Butterworths, London 1973
222. J.P.KUTNEY, K.FUJII, A.M.TREASURYWALA, J.FAYOS, J.CLARDY, A.I.SCOTT und C.C.WEI, J.Amer.Chem.Soc. 95, 5407 (1973)
223. F.E.ZIEGLER und E.B.SPITZNER, J.Amer.Chem.Soc. 92, 3492 (1970)
224. J.P.KUTNEY, V.R.NELSON und D.C.WIGFIELD, J.Amer.Chem. Soc. 91, 4278 (1969); 91, 4279 (1969)
225. M.GOUTAREL, M.-M.JANOT, F.MATHYS und V.PRELOG, Helv. Chim.Acta 39, 742 (1956)
226. U.RENNER und D.A.PRINS, Experientia 15, 456 (1959)
227. D.STAUFFACHER und E.SEEBECK, Helv.Chim.Acta 41, 169 (1958)
228. E.STAHL, Dünnschichtchromatographie, S.820, Springer Verlag, Berlin 2.Aufl. 1967
229. A.G.COOK, Enamines, Synthesis, Structure and Reactions, p.61f, M.Dekker, New York and London 1969
230. U.RENNER, Experientia 15, 185 (1959)
231. R.J.SUNDBERG, The Chemistry of Indoles, p.1f, Academic Press, New York, London 1970

Lebenslauf

Am 7. April 1950 wurde ich als Sohn des Ernst Raffelsberger und seiner Frau Johanna, geb. Jaksch, in Hauzenberg (Niederbayern) geboren.

Von 1956 bis 1961 besuchte ich die Grundschule in Arnstorf (Niederbayern) und Waldshut und ab 1961 das Hochrhein-Gymnasium in Waldshut, wo ich 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Universität Freiburg mit dem Chemie-Studium. Im Wintersemester 1971/72 legte ich die Diplom-Chemiker-Vorprüfung, im Sommersemester 1974 das mündliche Diplom-Chemiker-Hauptexamen ab. Die Diplomarbeit fertigte ich im Anschluß daran unter der Leitung von Prof. Dr. H. Achenbach an.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 1975 bis Januar 1978.

